(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 586 252**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2009 E 09714922 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2247588**

(54) Título: **Derivado heterocíclico condensado y uso del mismo**

(30) Prioridad:

26.02.2008 JP 2008045134
01.10.2008 JP 2008256755

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2016

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

FUJII, NOBUHIRO;
OGURO, YUYA;
SASAKI, SATOSHI y
KONDO, SHIGERU

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado heterocíclico condensado y uso del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado heterocíclico fusionado y el uso del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad de inhibición de Smo y es útil para la profilaxis o tratamiento de cáncer y similares, y el uso del mismo.

Antecedentes de la invención

El estudio de la morfogénesis durante la etapa de desarrollo se llevó a cabo con base en la detección de variantes que utilizan Drosophila. Se halló que el gen hedgehog (hh) es uno de los genes que provocan una anomalía morfológica del embrión de Drosophila debido a la mutación del mismo. El producto del gen hedgehog (hh) es una proteína de secreción, que se produce como un precursor de alrededor de 45 kDa y luego se divide, debido a la autólisis, en un dominio lateral del extremo N de 20 kDa, que es un principio activo principal, y un dominio lateral del extremo C de 25 kDa. El dominio lateral del extremo N de 20 kDa, que es un principio activo principal, se modifica mediante ácido graso en el extremo N y colesterol en el extremo C del mismo. El sistema de transducción de señales Hedgehog se forma mediante el grupo de proteínas descrito más adelante. El receptor de hh es Patched (Ptch), que es una proteína tipo doce transmembranas. Ptch actúa sobre Smoothened (Smo), que es una proteína tipo siete transmembranas, y suprime la función de Smo en ausencia de Hh. Cuando Hh se une al receptor Ptch, se libera la supresión de Smo y se activa Smo. La señal producida por la activación de Smo activa el factor de transcripción Ci, que regula la expresión del grupo génico implicado en la morfogénesis (documento no patentado 1).

También se confirmó en mamíferos una vía que corresponde al sistema de transducción de señales Hedgehog de Drosophila. En seres humanos, p. ej., se conoce que tres tipos de productos génicos, sonic hedgehog (Shh), indian hedgehog (Ihh) y deseart hedgehog (Dhh), corresponden a Drosophila Hh, y se someten a una modificación postraduccional tal como en Drosophila Hh (documento no patentado 2). En Shh humano, se escinde un principio activo de 19 kDa de una proteína precursora de 45 kDa mediante autólisis, y se agregan ácidos grasos y colesterol al extremo N y extremo C de los mismos, respectivamente (documento no patentado 3). Dicha modificación se considera esencial para el mantenimiento de la actividad de Shh y, p. ej., se logró una actividad potenciada 40 veces mediante la adición de ácido palmítico al Shh humano recombinante de Escherichia coli, sin modificación del extremo N con ácidos grasos, y se logró una actividad potenciada 160 veces mediante la adición de ácido mirístico a este (documento no patentado 4). Por otro lado, se conoce Smo humano como un gen humano que corresponde a Drosophila Smo, y se conocen 2 tipos de Ptch1 y Ptch2 como genes humanos que corresponden a Drosophila Ptch. Además, se considera que Gli es un factor de transcripción que corresponde a Drosophila Ci en seres humanos, y se conocen 3 tipos de Gli1, Gli2 y Gli3 (documento no patentado 5). Cada uno de Shh/Ihh/Dhh se une a Ptch1 y activa Smo al inhibir el enlace entre Ptch1 y Smo. Shh/Ihh/Dhh también se unen a Ptch2, Hip1, Gas1 y Cdo/Boc, además de Ptch1, y regulan la activación de Smo. Una transducción de señal de Smo induce la localización nuclear de Gli1 y Gli2, y activa la transcripción de Gli1 (documento no patentado 6).

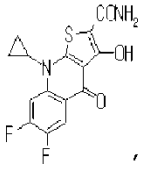
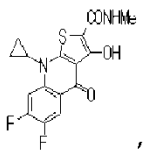
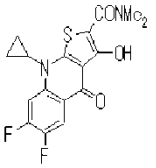
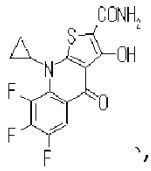
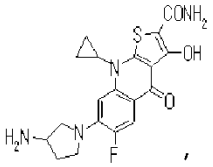
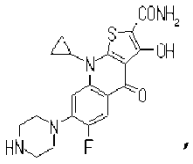
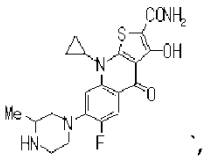
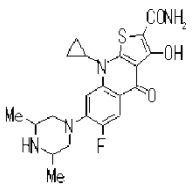
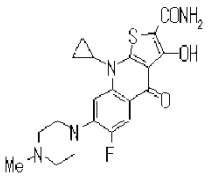
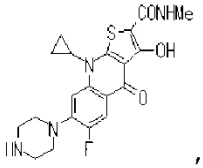
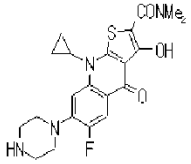
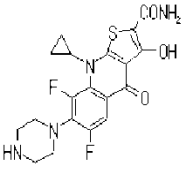
La señal Hedgehog se ve implicada en la morfogénesis en las etapas del desarrollo también en mamíferos. En seres humanos, p. ej., los pacientes con holoprosencefalia, una anomalía congénita del desarrollo, presentaron una mutación de Shh (documento no patentado 7). Además, se confirmó que un compuesto natural, Ciclopamina, derivado del eléboro blanco, conocido como el compuesto que induce Ciclopía en ovejas (documento no patentado 8) inhibe el Smo como un mecanismo de acción del mismo (documento no patentado 9). Adicionalmente, se preparó un ratón con Shh inactivado, y se halló que su fenotipo incluye Ciclopía, deformidad de extremidades (documento no patentado 10) y deformación de la placa neural (documento no patentado 11).

La señal de Hedgehog es, inherentemente, una señal del desarrollo, que se promueve en funciones y tejidos tumorales como una señal de supervivencia y crecimiento de células cancerosas. Se considera que la señal de Hedgehog funciona para el crecimiento y supervivencia de células cancerosas en un modo autócrino, o funciona entre células cancerosas y células intersticiales cancerosas en un modo parácrino, en tejidos tumorales (documento no patentado 12). En un modo autócrino, funciona para el crecimiento y mantenimiento de células cancerosas, mediante la activación de la transcripción a través de Gli-1, mediante el control del ciclo celular anómalo debido una mayor expresión de Ciclina D y una menor expresión de p21, la promoción de la señal de proliferación mediante la activación de la vía de EGFR y similares. Por otro lado, en un modo parácrino, dado que el Shh expresado en células cancerosas actúa sobre Smo en células interstciales cancerosas, los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento similar a la insulina 1, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y similares, se transmiten desde las células intersticiales cancerosas a las células cancerosas, y funcionan para el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas. También se considera que la promoción de la vía PDGF, VEGF y similares mediante Gli-1 promueve la angiogénesis tumoral (documento no patentado 13). En cuanto al mecanismo de la promoción de la señal de Hedgehog, se informó un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a la mutación de Ptch1 y un cáncer que se promueve mediante la sobreexpresión de Shh, que es uno de los ligandos (documento no patentado 14). Como un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a la mutación, se conoce el cáncer de células basales y el meduloblastoma, y la mutación de

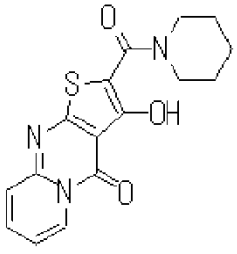
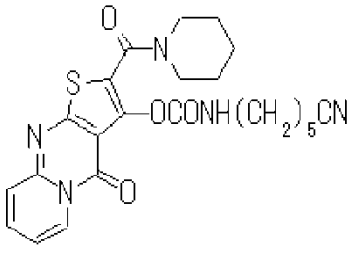
Ptch1 observada en estos cánceres activa la señal de Hedgehog de una forma independiente de los ligandos (documento no patentado 15). Como un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve mediante la sobreexpresión de Shh, se informó el cáncer de páncreas (documento no patentado 16) y similares. En un ratón transgénico en el cual se expresa Shh de manera forzada en el páncreas, se sugiere que la señal de Hedgehog se ve implicada no sólo en el crecimiento y mantenimiento del cáncer, sino también en un proceso carcinogénico, dado que se halló en el páncreas una lesión similar a PanIN en las etapas iniciales de la evolución del cáncer (documento no patentado 17). Además, se considera que la señal de Hedgehog funciona para el crecimiento y supervivencia de las células madre cancerosas, y desempeña un papel esencial en la metástasis o reincidencia posoperatoria del tumor y similares (documento no patentado 18).

A continuación se enumeran inhibidores de la señal de Hedgehog. Se informó que la ciclopanima, un compuesto inhibidor de Smo de origen natural, presenta un efecto de supresión del crecimiento tumoral sobre gliomas (documento no patentado 19) y similares. Como compuesto sintético de bajo peso molecular que inhibe Smo, se informaron CUR-61414 (documento no patentado 20) y SANT-1, 2, 3, 4 (documento no patentado 21). Se informó con respecto al anticuerpo de inhibición de la señal de Hedgehog que la administración de un anticuerpo anti-Shh a un ratón lampiño con cáncer al que se trasplantó la línea celular de cáncer colorrectal HT-29, produjo una regresión del cáncer (documento patentado 1).

Como un compuesto similar a los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, el documento de patente 2 describe los siguientes compuestos que tienen actividad antibacteriana.

Como compuesto que posee una actividad antibacteriana, el documento patentado 3 describe los siguientes compuestos.

Documento de patente 1: WO2004/020599

Documento de patente 2: JP-A-3-223289

Documento de patente 3: WO93/13664

Documento no patentado 1: Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 12, páginas 503-511 (2002)

Documento no patentado 2: Cell, vol. 103, páginas 371-374 (2000) Documento no patentado 3: J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 14037-14045 (1998)

Documento no patentado 4: Biochemistry, vol. 40, páginas 4359-4371 (2001)

Documento no patentado 5: Nature Rev. Cancer, vol. 2, páginas 361-372 (2002)

Documento no patentado 6: Curr. Opin. Cell Biol., vol. 19, páginas 159-165 (2007)

Documento no patentado 7: Nat. Genet., vol. 14, páginas 357-360 (1996)

Documento no patentado 8: Am. J. Vet. Res., vol. 24, páginas 1164-1175 (1963)

Documento no patentado 9: Development, vol. 125, páginas 3553-3562 (1998)

Documento no patentado 10: Nature, vol. 383, páginas 407-413 (1996)

Documento no patentado 11: Cell, vol. 111, páginas 63-75 (2002)

Documento no patentado 12: Nat. Rev. Drug Discov., vol. 5, páginas 1026-1033 (2006)

Documento no patentado 13: Clin Cancer Res., vol. 12, páginas 5924-5928 (2006)

Documento no patentado 14: Nature Rev. Cancer, vol. 3, páginas 903-911 (2003)

Documento no patentado 15: Am. J. Med. Gen., vol. 123A, páginas 5-28 (2003)

Documento no patentado 16: Nature, vol. 425, páginas 846-851 (2003)

Documento no patentado 17: Nature, vol. 425, páginas 851-856 (2003)

Documento no patentado 18: Trends Cell Biol., vol. 17, páginas 438-227 (2007)

Documento no patentado 19: Development, vol. 128, páginas 5201-5212 (2001)

Documento no patentado 20: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 100, páginas 4616-4621 (2003)

Documento no patentado 21: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 99, páginas 14071-14076 (2002)

Descripción de la invención

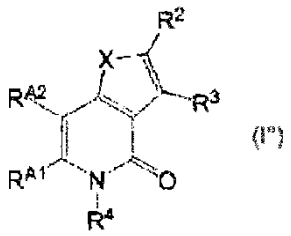
Problemas que debe resolver la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que posean una actividad superior de inhibición de Smo, toxicidad baja y sean lo suficientemente satisfactorios como producto farmacéutico.

Los inventores de la presente han llevado a cabo estudios intensivos con el fin de solucionar los problemas antemencionados y hallaron que los compuestos representados por las siguientes fórmulas y una sal de los mismos poseen una actividad superior de inhibición de Smo, lo que produjo la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención brinda lo siguiente:

[1] Un compuesto, representado por la fórmula



(I")

En donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6});

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6},

(5') di-alquilamino C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros,

(10') grupo heterocíclico que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(12') cicloalquilo C_{3-6},

(2) Cicloalquilo C_{3-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) Arilo C_{6-10}, y

(4) grupo heterocíclico que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10}, y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi, y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico, y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino,

(4) grupo heterocíclico, y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6},

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6};

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6}, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6},

(2') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente (i) 1 o 2 alcoxi C_{1-6} o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo que posee opcionalmente un átomo de halógeno o alcoxi C_{1-6},

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo,

(7') grupo heterocíclico,

(8') ariloxi C_{6-10}, y

(9') carboxi;

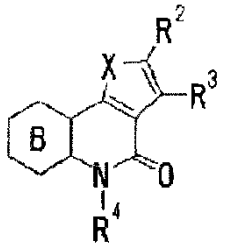
R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

o una sal del mismo

(a continuación, en ocasiones, abreviado como compuesto (I")).

[2] Un compuesto, representado por la fórmula



(I')

en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6});

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6},

(5') di-alquilamino C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros,

(10') grupo heterocíclico que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, o

(e) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6}-carboniloxi e hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(12') cicloalquilo C_{3-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi C_{1-6},

(14') alquinilo C_{2-6},

(15) arilo C_{6-10} que posee opcionalmente 1 o 2 alcoxi C_{1-6},

(16') carbamoílo, y

(17') alquilo C_{1-6}-carbonil-amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carbonil-oxi,

(b) alcoxi C_{1-6}, y

(c) hidroxilo,

(2) cicloalquilo C_{3-6} o 1, 2, 3,4-tetrahidronaftalenilo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(b) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un hidroxi o alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(5') alquilo C_{1-6}-carbamoílo que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(3) arilo C_{6-10}, y

(4) grupo heterocíclico que posee opcionalmente 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de

(1') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10},

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-6},

(d) alquilo C_{1-6}-sulfonilo, y

(e) amino,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) ciano,

(c) carbamoílo,

(d) alcoxi C_{1-6}, y

(e) alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(5') oxo,

(6') alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(7') alquilo C_{1-5}-sulfonilo,

(8') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilo C_{1-6}-sulfonilo,

(9') heterociclil-carbonilo, y

(10') ariloxi C_{6-10}-carbonilo,

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros que posee opcionalmente un grupo que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico,

(b) amino,

(c) alcoxi C_{1-6}, y

(d) arilo C_{6-10},

(2) amino que posee opcionalmente un alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino,

(4) grupo heterocíclico,

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6},

(c) amino,

(d) alquilamino C_{1-6},

(e) di-alquilamino C_{1-6}, y

(f) alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(6) arilo C_{6-10}, y

(7) oxo, o

(C) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros;

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6},

(b) arilo C_{6-10}, o

(c) grupo heterocíclico, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6},

(2') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente (i) un alcoxi C_{1-6} que posee opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo,

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo,

(7') grupo heterocíclico que posee opcionalmente 1 o 2 alquilos C_{1-6} que poseen opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(8') ariloxi C_{6-10},

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi C_{1-6} que posee opcionalmente un arilo C_{6-10}, o

(3) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno; y

el anillo B es un anillo de ciclohexeno, anillo de benceno, que posee opcionalmente un átomo de halógeno o anillo de piridina;

o una sal del mismo

(a continuación, en ocasiones, abreviado como compuesto (I')).

[3] N-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida o una sal de la misma.

[4] N-[1-(Hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida o una sal de la misma.

[5] 3-Etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de la misma.

[6] N-[1-(Hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de la misma.

[7] 6-Etil-N-(1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridin-2-carboxamida o una sal de la misma.

[8] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de las [1] a [7] antemencionadas o una sal de las mismas.

[9] El agente farmacéutico de [8] que antecede, para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

El compuesto de [1] a [7] que anteceden, o una sal de los mismos, para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

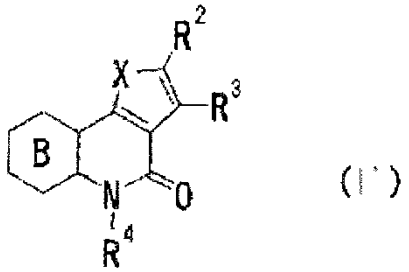
Efecto de la invención

Dado que los compuestos de la presente invención tienen una acción potente de inhibición de Smo, pueden proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento del cáncer, un inhibidor del crecimiento del cáncer y un agente de supresión de la metástasis del cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en detalle en lo sucesivo.

El compuesto (I') se representa mediante la fórmula



(I')

El compuesto (I') se explica en detalle en lo sucesivo.

En la fórmula (I'),

X es O, S o N(alquilo C_{1-6});

el anillo B es un anillo de ciclohexeno, anillo de benceno, que posee opcionalmente un átomo de halógeno o anillo de piridina;

En la fórmula (I'), R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), o

(e) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi) e hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo C_{2-6} (p. ej., etinilo),

(15') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente 1 o 2 alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(16') carbamoílo, y

(17') alquilo C_{1-6}-carbonil-amino (p. ej., metilcarbonilamino) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carbonil-oxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de (1') amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(b) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un hidroxi o alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo),

(5') alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., etilcarbamoílo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que posee opcionalmente 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo) que posee opcionalmente 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(d) alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoílo,

(d) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(e) alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., metilcarbamoílo),

(5') oxo,

(6') alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., etilcarbamoílo),

(7') alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

(8') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonilo (p. ej., 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxi C_{6-10}-carbonilo (p. ej., fenoxicarbonilo),

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(d) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo),

(2) amino que posee opcionalmente un alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo),

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(e) di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino), y

(f) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(6) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(7) oxo, y

(C) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de ciclohexano, anillo de benceno, anillo de 1,3-dioxol) (p. ej., 1-piperidilcarbonilo).

En la fórmula (I'), R^3 hidroxi posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-butilo) que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi),

(b) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (p. ej., 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-butilo) que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi),

(b) arilo C_{4-10} (p. ej., fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (p. ej., 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)].

En la fórmula (I'), R^4 incluye

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente (i) un alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) que posee opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo, terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que posee opcionalmente 1 o 2 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) que posee opcionalmente un arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(3) alquilo C_{1-6} (p. ej., etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor).

o una sal del mismo

Los ejemplos específicos del compuesto (I') preferido incluyen los siguientes.

[Compuesto (I'-1)]

Compuesto (I'), en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6}) (particularmente N (metilo));

R^3 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi, y

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que posee opcionalmente un alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(b) hidroxi, o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino);

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxi);

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es un anillo de benceno.

[Compuesto (I'-2)]

Compuesto (I'), en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6}) (particularmente N (metilo));

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que posee opcionalmente un (a) hidroxi o (b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo),

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 4-piridilo), o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino);

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es un anillo de ciclohexeno o anillo de benceno (particularmente, anillo de benceno).

[Compuesto (I'-3)]

Compuesto (I'), en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6}) (particularmente N (metilo));

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), o

(e) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi) e hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo C_{2-6} (p. ej., etinilo),

(15') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente 1 o 2 alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(16') carbamoílo, y

(17') alquilo C_{1-6}-carbonil-amino (p. ej., metilcarbonilamino) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carbonil-oxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(b) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un hidroxi o alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo),

(5') alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., etilcarbamoílo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que posee opcionalmente 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo) que posee opcionalmente 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(d) alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoílo,

(d) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(e) alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., metilcarbamoílo),

(5') oxo,

(6') alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., etilcarbamoílo),

(7') alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

(8') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilo C_{1-6}-sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonilo (p. ej., 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxi C_{6-10}-carbonilo (p. ej., fenoxicarbonilo),

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que posee opcionalmente un grupo que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi), y

(d) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo),

(2) amino que posee opcionalmente un alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo),

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(e) di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino), y

(f) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi),

(6) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(7) oxo, o

(C) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-piperidilcarbonilo) fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de ciclohexano, anillo de benceno, anillo de 1,3-dioxol);

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-butilo) que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi),

(b) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (p. ej., 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-butilo) que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi),

(b) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (p. ej., 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente (i) un alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) que posee opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo, terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que posee opcionalmente 1 o 2 alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) que posee opcionalmente un arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), o

(3) alquilo C_{1-6} (p. ej., etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor); y

el anillo B es un anillo de ciclohexeno, anillo de benceno que posee opcionalmente un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o anillo de piridina (particularmente, anillo de benceno y anillo de piridina).

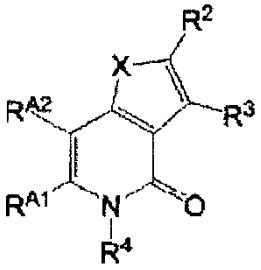
[Compuesto (I'-4)]

N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

o una sal del mismo.

El compuesto (I'') se representa mediante la fórmula



(I'')

A continuación, se describe en detalle el compuesto (I'').

En la fórmula (I''), R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo),

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 4-piridilo), o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino).

En la fórmula (I''), R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) [preferiblemente hidroxilo sustituido por

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)].

En la fórmula (I''), R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente (i) 1 o 2 alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo) que posee opcionalmente un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) o alcoxi C_{1-3} (p. ej., metoxi),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi), y

(9') carboxi; y

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

o una sal del mismo.

R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes.

De los compuestos (I"), se prefiere un compuesto en donde

X es O, S o N (alquilo C_{1-6}),

R^2 es carbamoílo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes,

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente uno o más sustituyentes,

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo),

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente uno o más sustituyentes.

Los ejemplos específicos del compuesto (I'') preferido incluyen los siguientes.

[Compuesto (I"-1)]

Compuesto (I''), en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6}) (particularmente N (metilo));

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo),

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 4-piridilo), o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que posee opcionalmente un grupo que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido básico incluyen un sal con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De estos, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, puede mencionarse una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p. ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), sal de metal alcalinotérreo (p. ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, p. ej., puede mencionarse una sal con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Se describe a continuación el método de producción de los compuestos de la presente invención.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, cuando se llevan a cabo reacciones de alquilación, reacciones de amidación (reacción de condensación), reacciones de esterificación, reacciones de reducción, reacciones de aminación reductora, reacciones de aminación, reacciones de halogenación, reacciones de oxidación y similares, estas reacciones se llevan a cabo según métodos conocidos. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los métodos descritos en Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989), Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989) y similares. Las reacciones de protección y desprotección se llevan a cabo según métodos conocidos, p. ej., los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley and Sons,

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo).

[Compuesto (I"-2)]

Compuesto (I''), en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6}) (particularmente N (metilo));

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino),

(5') di-alquilamino C_{1-6} (p. ej., dimetilamino, dietilamino) que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo (p. ej., dietilcarbamoílo),

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo),

(2) cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclohexilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo) que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi (p. ej., metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (p. ej., 4-piridilo), o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (p. ej., 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6} (p. ej., isopropilamino);

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) [preferiblemente hidroxilo sustituido por

(1) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6} (p. ej., etoxi), o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo) que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6} (p. ej., ciclopropilo),

(2') arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo) que posee opcionalmente (i) 1 o 2 alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro),

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo (p. ej., terc-butilcarbonilo),

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo (p. ej., benzoílo) que posee opcionalmente un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) o alcoxi C_{1-6} (p. ej., metoxi),

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo),

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo (p. ej., fenilcarbamoílo),

(7') grupo heterocíclico (p. ej., 2-piridilo),

(8') ariloxi C_{6-10} (p. ej., fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, n-propilo); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo).

[Compuesto (I"-3)]

3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

o una sal del mismo.

Los ejemplos de sales incluyen sales metálicas, sales de amonio, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido ácido o básico, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal metálica incluyen sal de metal alcalino, tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido básico incluyen un sal con arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De estos, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, puede mencionarse una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p. ej., sal de sodio, sal de

potasio, etc.), sal de metal alcalinotérreo (p. ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, p. ej., puede mencionarse una sal con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Se describe a continuación el método de producción del compuesto de la presente invención.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, cuando se llevan a cabo reacciones de alquilación, reacciones de amidación (reacción de condensación), reacciones de esterificación, reacciones de reducción, reacciones de aminación reductora, reacciones de aminación, reacciones de halogenación, reacciones de oxidación y similares, estas reacciones se llevan a cabo según métodos conocidos. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los métodos descritos en Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989), Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989) y similares. Las reacciones de protección y desprotección se llevan a cabo según métodos conocidos, p. ej., los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley and Sons, Inc. (1999) o un método análogo a estos.

Se explican a continuación los solventes indicados en términos genéricos, que se utilizan en las siguientes reacciones.

Los ejemplos de los “alcoholes” incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares.

Los ejemplos de los “éteres” incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares.

Los ejemplos de los “ésteres” incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de terc-butilo y similares.

Los ejemplos de los “hidrocarburos” incluyen benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, pentano y similares.

Los ejemplos de las “amidas” incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares.

Los ejemplos de los “hidrocarburos halogenados” incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno y similares.

Los ejemplos de los “nitrilos” incluyen acetonitrilo, propionitrilo y similares.

Los ejemplos de las “cetonas” incluyen acetona, 2-butanona y similares.

Los ejemplos de los “ácidos orgánicos” incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares.

Los ejemplos de las “aminas aromáticas” incluyen piridina, 2,6-lutidina, quinolina y similares.

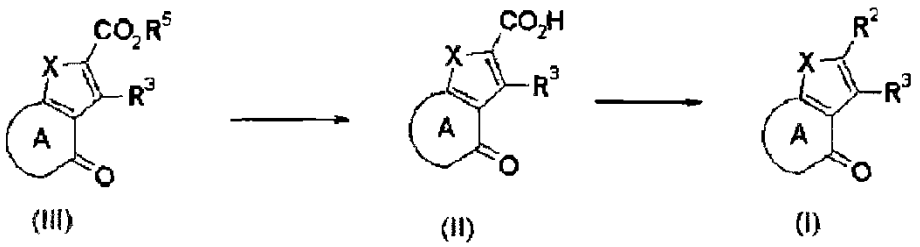
Los ejemplos de los “sulfóxidos” incluyen dimetilsulfóxido y similares.

En los presentes métodos de producción, un compuesto de material inicial y un intermedio de producción pueden ser sales. Como dicha sal, pueden mencionarse aquellas similares a las sales del compuesto (I) antemencionado.

Los compuestos pueden producirse, p. ej., mediante el [Método A] que figura a continuación, o un método análogo a este.

[Método A]

El compuesto (III) se hidroliza y el compuesto (II) obtenido se condensa con amina, mediante lo cual puede producirse el compuesto (I).



en donde R^5 es alquilo C_{1-6} o bencilo, y otros símbolos son los definidos anteriormente.

Los ejemplos de alquilo C_{1-6} para R^5 incluyen metilo, etilo y similares, preferiblemente etilo.

El compuesto (III) puede producirse según los métodos de producción del compuesto (IIIa) y del compuesto (IIIb) que figuran más adelante.

El compuesto (III) puede convertirse en el compuesto (II) mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción. Particularmente, cuando R^5 es bencilo, puede utilizarse una reacción de hidrogenación catalítica en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción.

Como el ácido utilizado para la hidrólisis, puede mencionarse el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, y como la base, pueden mencionarse hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares. La cantidad de los mismos es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (III).

Los ejemplos del catalizador utilizado para la reacción de hidrogenación catalítica incluyen níquel Raney, óxido de platino o paladio, rutenio, rodio, iridio y similares con carbono activado, sulfato de bario, carbonato de calcio y similares. La cantidad de los mismos es generalmente de 0,01 a 1 equivalentes molares, preferiblemente de 0,05 a 0,5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (III).

Como la fuente de hidrógeno, se utiliza hidrógeno, ciclohexeno, hidrazina, formiato de amonio y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres, agua y similares, en donde se prefieren los alcoholes, éteres y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 20 a 60 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

La reacción de condensación del compuesto (II) y amina puede llevarse a cabo en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción y, p. ej., mediante el uso de un agente de condensación.

La amina a utilizar en esta reacción puede condensarse con un grupo carboxi del compuesto (II) para formar un "carbamoílo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para R^2. Dicha amina puede ser una amina disponible en el mercado o puede producirse a partir del compuesto de material inicial correspondiente mediante un método conocido per se.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen carbodiimida (p. ej., diciclohexilcarbodiimida (DCCD), carbodiimida soluble en agua (WSCD) y similares), éster de fosfato (p. ej., cianofosfonato de dietilo, clorofosfonato de dietilo, fosforoazida de difenilo y similares), reactivo BOP (hexafluorofosfato de 1-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP)), 2-etoxi-1etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol y similares, en donde se prefiere WSCD.

La cantidad de cada una de la amina y el agente de condensación a utilizar es generalmente de 1 a 10 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (II).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

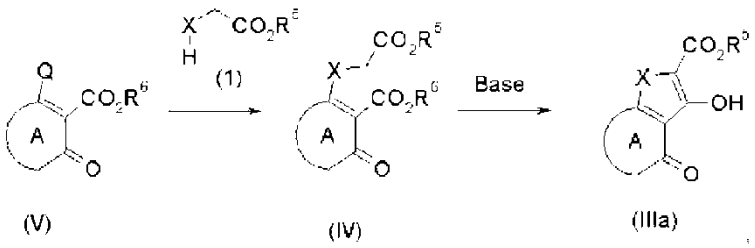
La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 20 a 60 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

En los compuestos (III), puede producirse el compuesto (IIIa), en donde R^3 es hidroxi, p. ej., el [Método B] que se muestra a continuación o un método análogo a este.

[Método B]

El compuesto (V) se hace reaccionar con el compuesto (1) y el compuesto (IV) obtenido se trata con una base para proporcionar el compuesto (IIIa).



(V) (IV) (IIIa)

en donde Q es un grupo saliente, R^6 es alquilo C_{1-6}, y otros símbolos son los definidos anteriormente.

Los ejemplos del grupo saliente para Q incluyen átomos de halógeno (p. ej., cloro, bromo, yodo), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), arilsulfoniloxi C_{6-10} que posee opcionalmente alquilo C_{1-6} (p. ej., bencenosulfoniloxi, 4-toluenosulfoniloxi), metilmercapto, metanosulfonilo y similares, en donde se prefieren los átomos de halógeno.

Los ejemplos del alquilo C_{1-6} para R^6 incluyen metilo, etilo y similares.

El compuesto (V) puede producirse según los métodos de producción del compuesto (Va) y del compuesto (Va-2) que figuran más adelante.

La reacción del compuesto (V) y el compuesto (1) puede llevarse a cabo en presencia de una base según sea necesario, y en un solvente que no afecte la reacción de forma adversa.

El compuesto (1) puede ser una amina disponible en el mercado o puede producirse a partir del compuesto de material inicial correspondiente mediante un método conocido per se.

La cantidad del compuesto (1) a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (V). Los ejemplos de la base a utilizar según sea necesario incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. La cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (V).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 20 a 90 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (IV) puede convertirse en el compuesto (IIIa) mediante el uso de una base en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (IV).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 20 a 90 ºC.

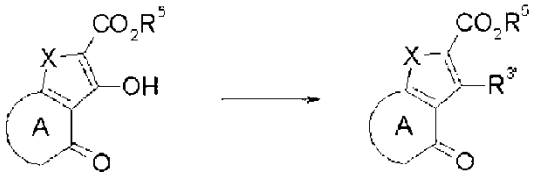
El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (V) puede convertirse directamente en el compuesto (IIIa) sin aislar el compuesto (IV).

En el compuesto (III), puede producirse el compuesto (IIIb), en donde R^3 es alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, p. ej., mediante el [Método C] que se muestra a continuación o un método análogo a este.

[Método C]

El compuesto (IIIa) se hace reaccionar con alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metanosulfonato opcionalmente sustituido por el o los átomos de halógeno y similares, para proporcionar el compuesto (IIIb).



(IIIa) (IIIb)

en donde R^3 es alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, y otros símbolos son los definidos anteriormente.

El "alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para $R^{3'}$ significa "hidroxi sustituido por alquilo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" comprendido en el "hidroxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para R^3.

La reacción entre el compuesto (IIIa) y alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metanosulfonato opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y similares, puede llevarse a cabo en presencia de una base en un solvente que no afecte de forma negativa la reacción.

El alquilo halogenado, éster de sulfato y éster de metanosulfonato opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno utilizados en esta reacción pueden alquilar el grupo hidroxilo del compuesto (IIIa) para formar "alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para $R^{3'}$. Dicho alquilo halogenado, éster de sulfato y éster de metanosulfonato opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno pueden estar disponibles en el mercado, o pueden producirse a partir del compuesto de material inicial correspondiente mediante un método conocido per se.

La cantidad de alquilo halogenado y similares a utilizar es generalmente de 1 a 3 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (IIIa). Los ejemplos de la base a utilizar incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 5 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (IIIa).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

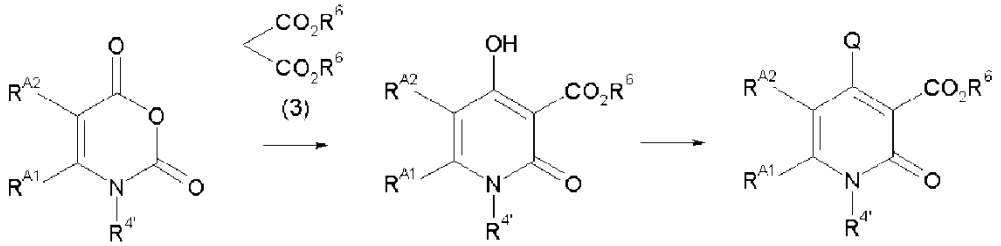
La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 20 a 90 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

De los compuestos (V), éster de 2-oxonicotinato (Va), en donde el anillo A es un anillo de piridina o anillo de piridina fusionado pueden producirse, p. ej., mediante el [Método D] que se muestra a continuación o un método análogo a este.

[Método D]

El compuesto (VII) se hace reaccionar con éster de malonato (3) y el hidroxi del compuesto (VI) obtenido se convierte en un grupo saliente Q para proporcionar el compuesto (Va).



(VII) (VI) (Va)

en donde R^4 es un grupo hidrocarburo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, y otros símbolos son los definidos anteriormente.

Como el "grupo hidrocarburo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para $R^{4'}$, pueden mencionarse aquellos similares al grupo hidrocarburo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes" para R^4.

La reacción del compuesto (VII) y éster de malonato (3) puede llevarse a cabo en presencia de una base en un solvente que no afecte la reacción de forma adversa. El éster de malonato (3) puede ser una amina disponible en el mercado o puede producirse a partir del compuesto de material inicial correspondiente mediante un método conocido per se.

La cantidad de éster de malonato (3) a utilizar es generalmente de 1 a 2 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VII). Los ejemplos de la base a utilizar incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 10 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VII).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100 ºC, preferiblemente de 0 a 80 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

La conversión de hidroxi del compuesto (VI) en el grupo saliente Q puede llevarse a cabo, p. ej., mediante el uso de un reactivo de halogenación y un reactivo de sulfonación en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción, o sin el solvente y en presencia de una base según sea necesario.

Los ejemplos del reactivo de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similares.

La cantidad del reactivo de halogenación a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VI).

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 130 ºC, preferiblemente de 20 a 130 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

Los ejemplos del reactivo de sulfonación incluyen anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, haluro de metanosulfonilo, haluro de bencenosulfonilo y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 2 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VI). Los ejemplos de la base a utilizar según sea necesario incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 2 a 5 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VI).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, en donde se prefieren los éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100 ºC, preferiblemente de 0 a 60 ºC.

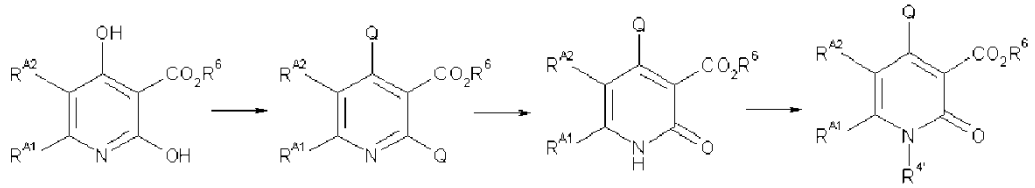
El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (VII) a utilizar como material inicial en el [Método D] puede sintetizarse mediante un método conocido, p. ej., el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 12, páginas 565-572 (1975).

A su vez, el compuesto (Va) puede producirse, p. ej., mediante el [Método E] que figura a continuación, o un método análogo a este.

[Método E]

El hidroxi del compuesto (VIII-2) se convierte en un grupo saliente Q, y el compuesto (VIII) obtenido se hidroliza para proporcionar el compuesto (Va-2). El compuesto (Va-2) se hace reaccionar con hidrocarburo halogenado y similares para proporcionar el compuesto (Va).



(VIII-2) (VIII) (Va-2) (Va)

en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

El compuesto (VIII) puede producirse según el método de síntesis del compuesto (Va) en el [Método D] antemencionado. La cantidad del reactivo de halogenación y el reactivo de sulfonilación a utilizar puede aumentarse según sea necesario.

La hidrólisis del compuesto (VIII) puede llevarse a cabo, p. ej., luego de sustituir una vez el grupo saliente Q con acetoxi o alcoxi, o directamente en condiciones alcalinas o condiciones ácidas, en un solvente que no afecte de forma adversa la reacción.

Cuando el grupo saliente Q se sustituye una vez con acetoxi o alcoxi, pueden utilizarse, p. ej., acetato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (VIII).

Para la hidrólisis directa en condiciones ácidas, p. ej., puede utilizarse como ácido un ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y similares.

Para la hidrólisis directa en condiciones alcalinas, p. ej., puede utilizarse como base una solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de hidróxido de potasio, solución acuosa de hidróxido de litio y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, en donde se prefieren los éteres, amidas y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 130 ºC, preferiblemente de 20 a 130 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (Va-2) puede convertirse en el compuesto (Va) mediante la reacción del compuesto (Va-2) con un compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$ -Q', en donde $R^{4'}$ es tal como se definió anteriormente, y Q' es un grupo saliente, en un solvente que no afecte de forma negativa la reacción, o sin solvente en presencia de una base, según sea necesario.

Los ejemplos del grupo saliente para Q incluyen átomos de halógeno (p. ej., cloro, bromo, yodo), alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), arilsulfoniloxi C_{6-10} que posee opcionalmente alquilo C_{1-6} (p. ej., bencenosulfoniloxi, 4-toluenosulfoniloxi), metilmercapto, metanosulfonilo y similares, en donde se prefieren los átomos de halógeno.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$-Q' a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Los ejemplos de la base a utilizar según sea necesario incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 2 a 5 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Preferiblemente, se agrega a la reacción bromuro de tetrabutilamonio o similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, preferiblemente éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100 ºC, preferiblemente de 0 a 60 ºC.

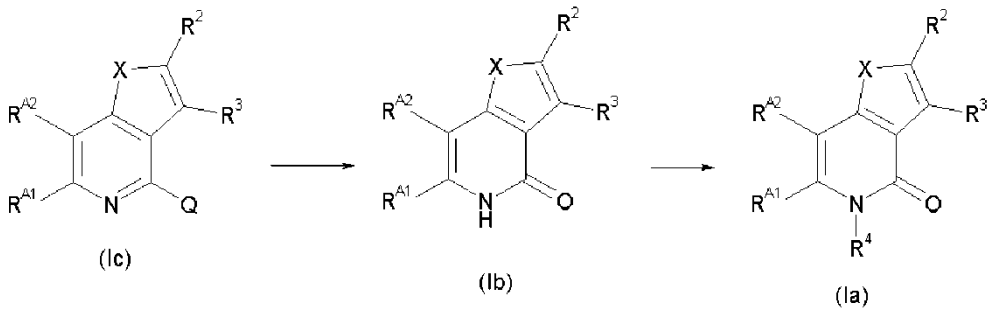
El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (VIII-2) a utilizar como material inicial en el [Método E] puede sintetizarse mediante un método conocido, p. ej., el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 46, páginas 3040-3048 (1981).

En los compuestos, el compuesto (Ia) y el compuesto (Ib) pueden producirse, p. ej., mediante el [Método F] que figura a continuación, o un método análogo a este.

[Método F]

El compuesto (Ib) y el compuesto (Ia) pueden producirse a partir del compuesto (Ic) mediante reacciones según el [Método E].



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

La reacción del compuesto (Ic) al compuesto (Ib) puede llevarse a cabo según la reacción del compuesto (VIII) al compuesto (Va-2) en el [Método E].

La reacción del compuesto (Ib) al compuesto (Ia) puede llevarse a cabo según la reacción del compuesto (Va-2) al compuesto (Va) en el [Método E].

El compuesto (Ic) puede producirse según el método de producción del compuesto (Ica) y del compuesto (Icb) que figuran más adelante.

En el compuesto (Ic), puede producirse el compuesto (Ica), en donde R^3 es hidroxi y el compuesto (Icb), en donde R^3 es alcoxi que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (indicados mediante $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Icb)), p. ej., mediante el [Método G] que figura a continuación o un método análogo a este.

[Método G]

El compuesto (Ica) y el compuesto (Icb) pueden producirse a partir del compuesto (VIII) mediante reacciones según el [Método A], el [Método B] y el [Método C], en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

La reacción del compuesto (VIII) al compuesto (IIIa') puede llevarse a cabo según el [Método B].

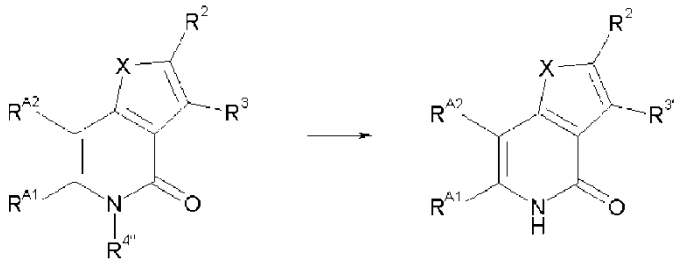
La reacción del compuesto (IIIa') al compuesto (Ica) puede llevarse a cabo según el [Método A].

La reacción del compuesto (Ica) al compuesto (Icb) puede llevarse a cabo según el [Método C].

A su vez, el compuesto (Ib) puede producirse, p. ej., mediante el [Método H] que figura a continuación, o un método análogo a este.

[Método H]

De los compuestos (Ib), el compuesto (Ib'), en donde R^3 es alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes (indicados mediante $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Ib')) puede producirse al quitar $R^{4''}$ del compuesto (Id), en donde R^3 es alcoxi que posee opcionalmente uno o más sustituyentes (indicados mediante $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Id)) y R^4 es fenacilo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, metoximetilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo (indicados mediante $R^{4''}$ en la siguiente fórmula (Id)) de entre los compuestos (Ia).



(Id) (Ib')

en donde $R^{4''}$ es fenacilo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, metoximetilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y otros símbolos son los definidos anteriormente.

Cuando $R^{4''}$ es fenacilo que posee opcionalmente uno o más sustituyentes, la conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede llevarse a cabo, p. ej., en presencia de metal tal como cinc y similares, en condiciones ácidas en un solvente que no afecte la reacción de forma negativa. La cantidad de cinc a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Id). Como ácido, se utiliza ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, en donde se prefieren los éteres, amidas y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 20 a 120 ºC, preferiblemente de 20 a 100 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Cuando $R^{4''}$ es metoximetilo, la conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede llevarse a cabo en condiciones ácidas en un solvente que no afecte la reacción de forma negativa. Como ácido, puede utilizarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, en donde se prefieren los éteres, amidas y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120 ºC, preferiblemente de 20 a 60 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Cuando $R^{4''}$ es 4-metoxibencilo, la conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede llevarse a cabo en condiciones ácidas potentes en un solvente que no afecte la reacción de forma negativa. Como ácido, puede utilizarse ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico y similares. En este caso, puede utilizarse anisol como depurador de cationes en una cantidad generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Id).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas y similares, preferiblemente éteres y amidas. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120 ºC, preferiblemente de 20 a 60 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Cuando $R^{4''}$ es 2,4-dimetoxibencilo, la convención del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede llevarse a cabo en presencia de un oxidante, tal como nitrato de diamonio de cerio (IV) (CAN), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares en un solvente que no afecte de forma negativa la reacción.

La cantidad de oxidante a utilizar es generalmente de 1 a 20 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Id).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, en donde se prefieren los éteres, nitrilos, amidas y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

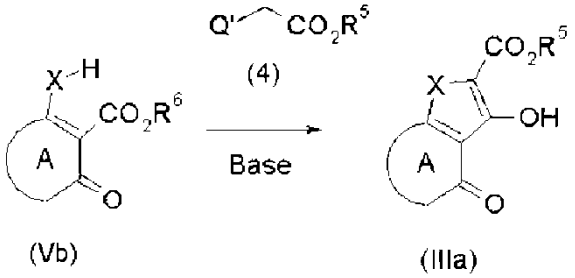
La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120 ºC, preferiblemente de 20 a 60 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

A su vez, el compuesto (IIIa) puede producirse, p. ej., mediante el [Método I] que figura a continuación, o un método análogo a este.

[Método I]

El compuesto (Vb) se hace reaccionar con el compuesto (4) para proporcionar el compuesto (IIIa).



(Vb) (IIIa)

en donde Q' es un grupo saliente y otros símbolos son los definidos anteriormente.

Los ejemplos del grupo saliente para Q' incluyen aquellos similares al grupo saliente para la Q antemencionada, en donde se prefiere el átomo de halógeno.

El compuesto (4) puede ser un reactivo disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante un método conocido per se.

El compuesto (Vb), p. ej., puede sintetizarse un derivado de 6-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato y similares, para que sea el método inicial en el [Método I] mediante un método conocido, p. ej., el método descrito en Journal of Chemical Society of Japan, vol. 46, páginas 3849-3853 (1973). P. ej., el derivado de 2-mercapto-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato y similares puede sintetizarse mediante un método conocido, p. ej., el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, páginas 839-843 (1990).

La reacción entre el compuesto (Vb) y el compuesto (4) puede llevarse a cabo en presencia de una base en un solvente que no afecte la reacción de forma adversa.

La cantidad del compuesto (4) a utilizar es generalmente de 1 a 3 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Vb). Los ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, y la cantidad de los mismos a utilizar es generalmente de 2 a 5 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto (Vb).

Los ejemplos del solvente que no afecta de forma adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, en donde se prefieren los éteres, amidas y agua. Pueden utilizarse en una mezcla dos o más tipos de los solventes antemencionados en una relación adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de 20 a 120 ºC, preferiblemente de 20 a 100 ºC.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Un compuesto dentro del alcance de la presente invención puede producirse también al aplicar un medio conocido per se al compuesto (I) para la introducción de sustituyentes y conversión de grupos funcionales. Para la conversión de sustituyentes, puede utilizarse un método convencional conocido. Por ejemplo, puede mencionarse la conversión en carboxi mediante hidrólisis del éster, conversión en carbamoílo mediante amidación de carboxi, conversión en hidroximetilo mediante la reducción de carboxi, conversión en compuesto de alcohol mediante reducción o alquilación de carbonilo, aminación reductora de carbonilo, oximación de carbonilo, acilación, ureación, sulfonilación o alquilación de amino, sustitución y aminación de halógeno activo mediante amina, aminación de nitro mediante reducción, alquilación de hidroxi, sustitución y aminación de hidroxi y similares. Cuando se encuentra presente un sustituyente reactivo que provoca una reacción no objetiva durante la introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales, se introduce de antemano un grupo protector según sea necesario en el sustituyente reactivo a través de un medio conocido per se, y se extrae el grupo protector a través de un medio conocido per se luego de la reacción objetiva, mediante lo cual también puede producirse el compuesto dentro del alcance de la presente invención.

En el método de producción antemencionado, cuando el compuesto inicial o el compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi o un grupo mercapto como sustituyente, puede introducirse en estos grupos un grupo protector generalmente utilizado en la química del péptido y similares. El grupo protector puede extraerse según un método convencional en cualquier etapa de cada esquema.

Los compuestos pueden aislarse y purificarse a través de cualquier método conocido per se, tal como una transferencia de fase, concentración, extracción de solvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada mediante un método conocido per se o un método análogo a este. Por el contrario, cuando el compuesto se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada mediante un método conocido per se o un método análogo a este.

Cuando los compuestos tienen un isómero tal como un estereoisómero, isómero posicional, isómero rotacional, isómero óptico y similares, se encuentra comprendido en los compuestos cualquier isómero y mezcla de los mismos. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un isómero óptico, también se encuentra comprendido en los compuestos un isómero óptico resuelto a partir de un racemato. Dichos isómeros pueden obtenerse como productos independientes a través de un medio de síntesis o un medio de separación (concentración, extracción de solventes, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocido per se.

Los compuestos pueden ser cristales, y se encuentra comprendido en los compuestos tanto un único cristal como mezclas de cristales. Los cristales pueden producirse mediante cristalización según métodos de cristalización conocidos per se.

Los compuestos también pueden ser cocristales. Los compuestos pueden ser hidrato, no hidrato, solvato o no solvato, los cuales se encuentran comprendidos en los compuestos y similares.

Un compuesto marcado con un isótopos (p. ej., ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I etc.) también se encuentra comprendido en el compuesto (I).

En la presente memoria descriptiva, "los compuestos de la presente invención" interactúan, p. ej., con la proteína Smo humana y cambian la estructura estérica de la misma, mediante lo cual se inhibe la formación de un complejo con una proteína implicada en la transducción de señales en el citoplasma, y se inhibe el sistema de transducción de la señal de Hedgehog. De manera alternativa, los compuestos de la presente invención interactúan con la proteína Smo humana e inhiben directamente la formación de un complejo de la proteína Smo humana con una proteína implicada en el sistema de transducción de señal de Hedgehog en el citoplasma, mediante lo cual se inhibe el sistema de transducción de señal de Hedgehog. De manera alternativa, los compuestos de la presente invención interactúan con un sitio de una proteína Smo, p. ej., el sitio de fosforilación y similares, que se modifican mediante

una proteína implicada en el sistema de transducción de señal de Hedgehog, mediante lo cual se inhibe la modificación, tal como la fosforilación de Smo, y se inhibe el sistema de transducción de señal de Hedgehog.

La inhibición del sistema de transducción de señal de Hedgehog puede medirse, p. ej., al cuantificar una disminución del nivel de expresión de un gen indicador conectado a la parte posterior del sitio de unión de Gli basado en la intensidad de la fluorescencia según el Ejemplo experimental 1. De manera alternativa, puede medirse al cuantificar la expresión del ARNm de Gli-1 en un extracto celular mediante el método de PCR cuantitativa y similares. Un compuesto que inhibe la señal de Hedgehog se dirige a Smo, lo que puede confirmarse, p. ej., al unir la Ciclopamina marcada con fluorescencia y un compuesto de prueba a células que expresan Smo, medir el nivel de fluorescencia de la célula y comparar el valor con aquel sin la adición de un compuesto de prueba para hallar una disminución.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de Smo para mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.). El compuesto de la presente invención se utiliza como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades que se ven posiblemente afectadas por Smo, p. ej., cáncer (p. ej., cáncer colorrectal (p. ej., cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer anal, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no polipósico hereditario, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer de páncreas (p. ej., cáncer de ducto pancreático, tumor endócrino pancreático, etc.), cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, cáncer adenoescamoso, etc.), cáncer de duodeno, cáncer del intestino delgado, cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama ductal invasivo, cáncer ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (p. ej., cáncer epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinativas, tumor de ovario de células germinales, tumor de ovario de bajo potencial maligno, etc.), tumor testicular, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, etc.), cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado primario, cáncer de ducto biliar extrahepático, etc.), cáncer de tiroides (p. ej., cáncer de tiroides medular, etc.), cáncer de riñón (p. ej., carcinoma de células renales, cáncer de células transicionales de uretra y pelvis renal, etc.), cáncer de útero (p. ej., cáncer cervical, cáncer del cuerpo uterino, sarcoma uterino, etc.), tumor cerebral (p. ej., meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma pituitario, etc.), retinoblastoma, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células basales, melanoma maligno, etc.), sarcoma (p. ej., rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, etc.), tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de sangre (p. ej., mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, trastorno mieloproliferativo crónico, etc.), cáncer de origen primario desconocido, etc.], un inhibidor de crecimiento del cáncer, un inhibidor de metástasis del cáncer, un promotor de apoptosis y similares. Entre estos, el compuesto de la presente invención es eficaz, p. ej., para tumores cerebrales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer del ducto biliar, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, sarcoma y cáncer de mama. Especialmente, el compuesto de la presente invención es eficaz, para gliomas, meduloblastomas, tumores de células basales, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, cáncer del ducto biliar, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, rabdomiosarcoma y cáncer de mama.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma oral o parenteral tal como son, o en una mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para administración oral es, p. ej., un comprimido (inclusive comprimido con recubrimiento de azúcar, comprimido recubierto con una película), píldora, gránulo, polvo, cápsula (inclusive cápsula blanda, microcápsula), jarabe, emulsión, suspensión y similares, y la forma de dosificación para administración parenteral es, p. ej., inyección, agente para inyección, instalación, supositorio y similares. Además, es eficaz para confeccionar una preparación de liberación prolongada al combinar los compuestos con una base adecuada (p. ej., polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éster poliglicérido de ácido graso, etc.).

Como método para producir el compuesto de la presente invención en la forma de dosificación antemencionada, puede emplearse un método de producción conocido utilizado generalmente en el campo pertinente. Cuando se produce la forma de dosificación antemencionada, se agregan cantidades adecuadas de aditivos tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes endulzantes, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes y similares, utilizados generalmente en el campo farmacéutico, según sea necesario para la producción.

Cuando los compuestos de la presente invención se preparan en un comprimido, p. ej., pueden producirse al agregar un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y similares, y cuando debe prepararse una píldora o gránulo, puede producirse al agregar un excipiente, aglutinante, desintegrante y similares. Cuando debe prepararse un polvo o cápsula, puede producirse al agregar un excipiente y similares; cuando debe prepararse un jarabe, puede producirse al agregar un endulzante y similares; y cuando debe prepararse una emulsión o suspensión, puede producirse al agregar un agente de suspensión, un tensioactivo, un emulsionante y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Los ejemplos del aglutinante incluyen 5 - 10 % en peso de pasta líquida de almidón, 10 - 20 % en peso de solución de goma arábiga o solución de gelatina, 1 - 5 % en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carbonato de calcio y similares.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Los ejemplos del endulzante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y similares.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán, estearato de polioxilo 40 y similares.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, bentonita y similares.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

Además, cuando los compuestos de la presente invención se producen en la forma de dosificación antemencionada, puede agregarse a demanda una cantidad adecuada de un colorante, un conservante, un aromático, un corrigente, un estabilizante, un agente espesante y similares, utilizados típicamente en el campo de preparación.

Como inyección, se menciona una inyección intravenosa, así como inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares; como la preparación de liberación prolongada, se menciona un agente transdérmico de iontoforesis y similares.

Dichas inyecciones se preparan mediante métodos conocidos per se, o mediante disolución, suspensión o emulsificación del compuesto de la presente invención en un líquido aceitoso o acuoso esterilizado. Como líquido acuoso para inyección, puede mencionarse una solución salina fisiológica, soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros fármacos auxiliares (p. ej., D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio y similares) y similares, y pueden utilizarse junto con agentes de solubilización adecuados, tales como alcoholes (p. ej., etanol), polialcoholes (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol) tensioactivos no iónicos (p. ej., polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como líquido aceitoso, puede mencionarse el aceite de sésamo, aceite de soja y similares, los cuales pueden utilizarse junto con agentes solubilizantes tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, pueden mezclarse amortiguadores (p. ej., amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato de sodio), agentes sedantes (p. ej., cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína y similares), estabilizantes (p. ej., albúmina sérica humana, polietilenglicol y similares), conservantes (p. ej., alcohol bencílico, fenol y similares) y similares. Generalmente se rellena una ampolla con una inyección preparada.

Si bien el contenido de los compuestos de la presente invención en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente es de alrededor de 0,01 a 100 % en peso, preferiblemente de alrededor de 2 a 85 % en peso, más preferiblemente de alrededor de 5 a 70 % en peso, con respecto a la totalidad de la preparación.

Si bien el contenido del aditivo en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente es de alrededor de 1 a 99,9 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a 90 % en peso, con respecto a la totalidad de la preparación.

Los compuestos de la presente invención son estables, poseen una toxicidad baja y pueden utilizarse de forma segura. Si bien la dosis diaria varía dependiendo de la condición y peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, vía de administración y similares, en el caso, p. ej., de la administración oral a pacientes para el tratamiento de cáncer, la dosis diaria a administrar a un adulto (peso corporal de alrededor de 60 kg) es de alrededor de 1 a 1000 mg, preferiblemente de alrededor de 3 a 300 mg, más preferiblemente de alrededor de 10 a 200 mg, como ingrediente activo (el compuesto de la presente invención), que puede proporcionarse en una única administración o en 2 o 3 partes por día.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran de forma parenteral, generalmente se administran en forma de un líquido (p. ej., inyección). Si bien la dosis varía dependiendo del sujeto de administración, órgano objetivo, síntoma, método de administración y similares, p. ej., es de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 100 mg, preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg, más preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 mg, en forma de inyección, con respecto a 1 kg de peso corporal, que se administra preferiblemente mediante inyección intravenosa.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar junto con otros fármacos. De manera específica, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular y similares. A continuación, los fármacos que pueden utilizarse junto con el compuesto de la presente invención se abrevian como fármacos simultáneos.

Los ejemplos de los "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (p. ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno y similares), preparaciones de píldora, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (p. ej., acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina y similares), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (p. ej., clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano y similares), antiandrógenos (p. ej., flutamida, bicartamida, nilutamida y similares), inhibidores de 5α-reductasa (p. ej., finasterida, epristerida y similares), fármacos de hormonas de la corteza adrenal (p. ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona y similares), inhibidores de la síntesis de andrógenos (p. ej., abiraterona y similares), retinoide y fármacos que retardan el metabolismo retinoide (p. ej., liarozol y similares), hormona tiroide y DDS (sistema de administración de fármacos), preparaciones de los mismos, y similares.

Los ejemplos de los “agentes quimioterapéuticos” incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerosos, agentes anticancerosos derivados de plantas y similares.

Los ejemplos de los "agentes alquilantes" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato de improsulfano, busulfán, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglúcido, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, zinostatina estimalámero, adozelesina, cistemustina, bizelesina, preparaciones de DDS (sistema de administración de fármacos) de los mismos, y similares.

Los ejemplos de los "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, fosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos 5-FU (p. ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina y similares), aminopterina, nelzarabina, leucovorina cálcica, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, preparaciones de DDS de los mismos, y similares.

Los ejemplos de los "antibióticos anticancerosos" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirrubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina, preparaciones de DDS de los mismos, y similares.

Los ejemplos de los "agentes anticancerosos derivados de plantas" incluyen etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, preparaciones de DDS de los mismos, y similares.

Los ejemplos de los "agentes inmunoterapéuticos (BRM)" incluyen picibanil, crestina, sizofirano, lentinano, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum,* levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4, y similares.

Los ejemplos de los "factores de crecimiento celular" en los "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular" incluyen cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que normalmente son péptidos que tienen un peso molecular no superior a 20.000 y son capaces de presentar su actividad en concentraciones bajas al unirse a un receptor, inclusive (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que EGF [p. ej., TGFα y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que la insulina [p. ej., insulina, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)-1, IGF-2 y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que FGF [p. ej., FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10 y similares], y (4) otros factores de crecimiento celular [p. ej., CSF (factor de estimulación de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento transformatne β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), heregulina, angiopoyetina y similares].

Los ejemplos de los "receptores de factores de crecimiento celular" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento antemencionados, inclusive el receptor de EGF, receptor de heregulina (HER3, etc.), receptor de insulina, receptor de IGF-1, receptor de IGF-2, receptor de FGF-1 o receptor de FGF-2, receptor de VEGF, receptor de angiopoyetina (Tie2 etc.), receptor de PDGF y similares.

Como los "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular", se utiliza un inhibidor de EGF, inhibidor de TGFα, inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGFβ, inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoyetina, inhibidor del receptor de EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, inhibidor del receptor de insulina, inhibidor del receptor de IGF-1, inhibidor del receptor de IGF-2, inhibidor del receptor de FGF-1, inhibidor del receptor de FGF-2, inhibidor del receptor de FGF-3, inhibidor del receptor de FGF-4, inhibidor del receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor del receptor de PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-Kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK(MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK y similares. Más específicamente, se utiliza anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab etc.), anticuerpo anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab etc.), anticuerpo anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab etc.), anticuerpo anti-VEGFR, anticuerpo anti-HGF, Imatinib mesilato, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), éster de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etilo de ácido fosfórico (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), sal de sodio de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Ma), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), 2-hidroxietil éster de ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244), N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), Everolimus (RAD001) y similares.

Además de los fármacos antemencionados, puede utilizarse también L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, sal de complejo de protoporfirina-cobalto, hematoporfirina mercúrica sódica, inhibidores de topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán y similares), inhibidores de topoisomerasa II (p. ej., sobuzoxano y similares), inductores de diferenciación (p. ej., retinoide, vitamina D y similares), otros inhibidores de angiogénesis (p. ej., humagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2 y similares), α-bloqueadores (p. ej., clorhidrato de tamsulosina y similares), ácidos bifosfónicos (p. ej., pamidronato, zoledronato y similares), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor de proteasoma (p. ej., bortezomib y similares), anticuerpo antitumoral tal como el anticuerpo anti-CD20 y similares, anticuerpo marcado con toxinas y similares.

Al combinar los compuestos de la presente invención y un fármaco concomitante, puede lograrse un efecto superior, tal como

(1) la dosis puede reducirse en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco a combinar con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse según la afección de los pacientes (caso leve, caso agudo y similares),

(3) el período de tratamiento puede ser mayor,

(4) puede diseñarse un efecto de tratamiento sostenido,

(5) puede proporcionarse un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los compuestos de la presente invención y un fármaco concomitante utilizados de manera conjunta se denominan “agente de combinación de la presente invención”.

Para el uso del agente de combinación de la presente invención, no se limita el tiempo de administración de los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración de manera simultánea, o pueden administrarse en momentos distintos. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse según la dosis establecida de forma clínica, y puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

Los ejemplos del modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma simultánea para proporcionar una única preparación, que se administra luego. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma separada para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran de forma simultánea mediante la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma separada para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran mediante la misma vía de administración en momentos distintos. (4) Los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma separada para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran de forma simultánea mediante distintas vías de administración. (5) Los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma separada para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran mediante vías de administración diferentes en momentos distintos (p. ej., los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en orden inverso). La dosis del fármaco concomitante se determina de forma adecuada según su dosis clínica, y la relación de los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante se determina de manera adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntoma, combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco concomitante se utiliza en 0,01 a 100 (partes en peso), con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

El agente de combinación de la presente invención tiene una toxicidad baja y, p. ej., el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante antemencionado puede mezclarse, según un método conocido per se, con un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (inclusive comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimido recubierto con una película), polvos, gránulos, cápsulas (inclusive cápsulas blandas), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación prolongada y similares, que pueden administrarse de forma segura por vía oral o parenteral (p. ej., local, recto, vena y similares). Una inyección puede administrarse mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o entre órganos, o directamente en la lesión.

Como portador farmacológicamente aceptable que puede utilizarse para preparar el agente de combinación de la presente invención, pueden mencionarse aquellos similares a los portadores farmacológicamente aceptables antemencionados, que pueden utilizarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención. Cuando sea necesario, pueden utilizarse de forma apropiada en cantidades adecuadas los aditivos antemencionados que pueden utilizarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes, adsorbentes, agentes humectantes y similares.

La relación de combinación de los compuestos de la presente invención con respecto al fármaco concomitante del agente de combinación de la presente invención puede fijarse de forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido de los compuestos de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de alrededor de 0,01 a 100 % en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1 a 50 % en peso, más preferiblemente de alrededor de 0,5 a 20 % en peso, en función de la preparación total.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de alrededor de 0,01 a 90 % en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1 a 50 % en peso, más preferiblemente de alrededor de 0,5 a 20 % en peso, en función de la preparación total.

El contenido de aditivos en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y usualmente es de alrededor de 1 a 99,99 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a 90 % en peso, en función de la preparación total.

Cuando los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan de forma separada, puede adoptarse el mismo contenido.

Estas preparaciones pueden producirse mediante un método conocido per se, que generalmente se emplea en el proceso de preparación.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante pueden confeccionarse en una inyección acuosa junto con un agente dispersante (p. ej., Tween 80 (fabricado por Atlas Powder, US), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina y similares), un estabilizante (p. ej., ácido ascórbico, pirosulfito de sodio y similares), un tensioactivo (p. ej., Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (p. ej., glicerina, etanol y similares), un amortiguador (p. ej., ácido fosfórico y una sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo, y similares), un agente isotonizante (p. ej., cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa y similares), un ajustador de pH (p. ej., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (p. ej., paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y similares), un agente de disolución (p. ej., glicerina

conc., meglumina y similares), un agente solubilizante (p. ej., propilenglicol, sacarosa y similares), un agente sedante (p. ej., glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares, o pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y similares, o un agente solubilizante tal como propilenglicol y similares, y prepararse como una inyección aceitosa, mediante lo cual se proporciona una inyección.

Además, puede agregarse un excipiente (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón y similares), un agente desintegrante (p. ej., almidón, carbonato de calcio y similares), un aglutinante (p. ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y similares), un lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y similares al compuesto de la presente invención o al fármaco concomitante, y la mezcla puede moldearse por compresión, según un método conocido per se y luego, de desearse, el producto moldeado puede recubrirse mediante un método conocido per se con el fin de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad, para proporcionar una preparación para administración oral. Como agente de recubrimiento, p. ej., puede utilizarse hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroximetilcelulosa acetato succinato, Eudoragit (copolímero de ácido arcílico-ácido metacrílico, fabricado por Rohm, DE), pigmento (p. ej., rojo óxido de hierro, dióxido de titanio, etc.) y similares. La preparación para administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación prolongada.

Además, los compuestos de la presente invención y el fármaco concomitante pueden confeccionarse como un supositorio líquido, semisólido o sólido acuoso o aceitoso, según un método conocido per se, al mezclarlos con un sustrato oleoso, sustrato acuoso o sustrato de gel acuoso. Como el sustrato oleoso antemencionado, p. ej., se mencionan glicéridos de ácidos grasos superiores [p. ej., manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], glicéridos de ácidos grasos de cadena media [p. ej., Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], o aceites vegetales (p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón y similares), y similares. Adicionalmente, como el sustrato acuoso, p. ej., se menciona polietilenglicol, propilenglicol y similares; y como el sustrato de gel acuoso, p. ej., se mencionan gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y similares.

Como la preparación de liberación prolongada antemencionada, se mencionan microcápsulas de liberación prolongada y similares. La microcápsula de liberación prolongada puede producirse mediante un método conocido per se, p. ej., un método que figura el siguiente [2].

Los compuestos de la presente invención se moldean preferiblemente en una preparación para administración oral, tal como una preparación sólida (p. ej., polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldean en una preparación para administración rectal, tal como un supositorio y similares. Particularmente, se prefiere una preparación para administración oral.

El fármaco concomitante puede confeccionarse en la forma de fármaco antemencionada dependiendo del tipo de fármaco.

1. Se describe a continuación, de forma específica, [1] una inyección de los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [2] una preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [3] un agente desintegrante rápido intraoral, bucal o sublingual de los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación del mismo.

[1] Inyección y preparación de la misma

Se prefiere una inyección preparada mediante disolución de los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante en agua. Puede permitirse que esta inyección contenga un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene al disolver los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante y, de desearse, un benzoato y/o salicilato, en agua.

Como las sales antemencionadas de ácido benzoico y ácido salicílico, p. ej., se enumeran sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares, sales de amonio, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometamol y similares, etc.

La concentración de los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante en una inyección es de 0,5 a 50 % p/v, preferiblemente de alrededor de 3 a 20 % p/v. La concentración de un benzoato y/o salicilato es de 0,5 a 50 % p/v, preferiblemente de alrededor de 3 a 20 % p/v.

La inyección de la presente invención contiene adecuadamente aditivos utilizados normalmente en una inyección, p. ej., un estabilizador (p. ej., ácido ascórbico, pirosulfito de sodio y similares), un tensioactivo (p. ej., Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (p. ej., glicerina, etanol y similares), un amortiguador (p. ej., ácido fosfórico y una sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y una sal de metal alcalino del mismo, y similares), un agente

isotonizante (p. ej., cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), un agente dispersante (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (p. ej., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (p. ej., parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico y similares), un agente de disolución (p. ej., glicerina conc., meglumina y similares), un agente solubilizante (p. ej., propilenglicol, sacarosa y similares), un agente calmante (p. ej., glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares. Estos aditivos generalmente se mezclan en una relación utilizada normalmente en una inyección.

Es favorable que el pH de una inyección se controle de pH 2 a 12, preferiblemente de pH 2,5 a 8,0, mediante la adición de un regulador de pH.

Se obtiene una inyección al disolver en agua los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante y, de desearse, un benzoato y/o un salicilato y, de ser necesario, los aditivos antemencionados. Estos pueden disolverse en cualquier orden, y pueden disolverse de forma adecuada de la misma forma que en un método convencional para producir una inyección.

Una solución acuosa para inyección puede calentarse de forma favorable, de manera alternativa, p. ej., puede llevarse a cabo una esterilización de filtro, esterilización por calor a alta presión y similares, de la misma forma que para una inyección normal, para proporcionar una inyección.

Puede ser favorable que una solución acuosa para inyección se someta a esterilización por calor a alta presión a 100 a 121 ºC durante 5 a 30 minutos.

Además, también puede producirse una preparación dotada con una propiedad antibacteriana de una solución, de forma que se utilice como una preparación que se divida y administre múltiples veces.

[2] Preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata, y preparación de la misma

Se prefiere una preparación de liberación prolongada, que se obtenga, de desearse, al recubrir un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente de película, tal como una sustancia insoluble en agua, polímero dilatable y similares. Por ejemplo, se prefiere una preparación de liberación prolongada para administración oral del tipo de una administración por día.

Como la sustancia insoluble en agua utilizada en un agente de película, se enumera, p. ej., éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y similares, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa y similares, polivinilésteres tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y similares, copolímeros de ácido metacrílico/ácido acrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo/metacrilato de cinamoetilo/metacrilato de etoxietilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido (poli)metacrílico, copolímero de metacrilato de glicidilo, particularmente, polímeros a base de ácido acrílico tales como Eudoragit (fabricado por Rohm Pharma), tales como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/metacrilato de trimetilcloruro/amonio de etilo), Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo), y similares, aceites hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado (p. ej., Lubri wax (fabricada por Freund Corporation) y similares), ceras tales como cera de carnaúba, éster de glicerina de ácidos grasos, parafina y similares, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, y similares.

Como el polímero dilatable, se prefieren los polímeros que tienen un grupo ácido de disociación y muestran una dilatación dependiente del pH, y se prefieren los polímeros que tienen un grupo ácido de disociación, los cuales manifiestan poca inflamación en regiones ácidas tales como en el estómago y mucha inflamación en regiones neutrales tales como el intestino delgado e intestino grueso.

Como polímeros que poseen un grupo ácido de disociación y muestra una dilatación dependiente del pH, se enumeran polímeros de ácido poliacrílico reticulables, tales como, p. ej., Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 y similares, policarbofilo, policarbofilo de calcio (los cuales son fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y similares.

El agente de película utilizado en una preparación de liberación prolongada puede contener además una sustancia hidrofílica.

Como la sustancia hidrofílica, p. ej., pueden mencionarse polisacáridos que pueden contener un grupo de sulfato, tal como pululano, dextrina, alginato de metales alcalinos y similares, polisacáridos que posen un hidroxialquilo o carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol y similares.

El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente de película de una preparación de liberación prolongada es de alrededor de 30 a alrededor de 90 % (p/p), preferiblemente de alrededor de 35 a alrededor de 80 % (p/p), más preferiblemente de alrededor de 40 a alrededor de 75 % (p/p), al contenido de un polímero dilatable es de alrededor de 3 a alrededor de 30 % (p/p), preferiblemente de alrededor de 3 a alrededor de 15 % (p/p). El agente

de película puede contener además una sustancia hidrofílica y, en dicho caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente de película es de alrededor de 50 % (p/p) o menor, preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 40 % (p/p), más preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 35 % (p/p). Este % (p/p) indica el % en peso en función de una composición de agente de película que se obtiene al extraer un solvente (p. ej., agua, alcoholes menores tales como metanol, etanol y similares) de una solución de agente de película.

La preparación de liberación prolongada se produce al preparar un núcleo que contiene un fármaco tal como se ejemplifica más adelante; luego se recubre el núcleo resultante con una solución de agente de película preparada mediante disolución por calor de una sustancia insoluble en agua, polímero dilatable y similares, o mediante disolución o dispersión en un solvente.

I. Preparación del núcleo que contiene el fármaco

La forma del núcleo que contiene un fármaco a recubrir con un agente de película (en adelante, denominado simplemente en ocasiones núcleo) no se ve limitada particularmente y, preferiblemente, el núcleo se forma en partículas tales como un gránulo o partícula fina.

Cuando el núcleo está compuesto por gránulos o partículas finas, el tamaño de partícula promedio del mismo es preferiblemente de alrededor de 150 a alrededor de 2000 µm, más preferiblemente de alrededor de 500 a alrededor de 1400 µm.

La preparación del núcleo puede llevarse a cabo mediante un método usual de producción. Por ejemplo, se mezcla con un fármaco un excipiente adecuado, agente aglutinante, agente desintegrante, lubricante, estabilizador y similares, y la mezcla se somete a un método de granulación de extrusión en húmedo, método de granulación de lecho fluidizado o similar, para preparar un núcleo.

El contenido de fármaco de un núcleo es de alrededor de 0,5 a alrededor de 95 % (p/p), preferiblemente de alrededor de 5,0 a alrededor de 80 % (p/p), más preferiblemente de alrededor de 30 a alrededor de 70 % (p/p).

Como el excipiente contenido en el núcleo, p. ej., se utilizan sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y similares. Entre ellos, se prefiere la celulosa cristalina y el almidón de maíz.

Como el agente aglutinante, p. ej., se utiliza alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, Pluronic F68, goma arábiga, gelatina, almidón y similares. Como el agente desintegrante, p. ej., se utiliza carboximetilcelulosa cálcica (ECG505), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y similares. Entre ellos, se prefiere la hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Como lubricante e inhibidor de coagulación, p. ej., se utiliza talco, estearato de magnesio y sales inorgánicas del mismo, y como lubricante se utiliza polietilenglicol y similares. Como estabilizante, se utilizan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares.

Un núcleo también puede prepararse, además del método de producción antemencionado, p. ej., mediante un método de granulación laminada, en el cual se agrega un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente, lubricante y similares por partes en una partícula portadora inerte que es el centro del núcleo, a la vez que se rocía un aglutinante disuelto en un solvente adecuado tal como agua, alcohol menor (p. ej., metanol, etanol y similares) y similares, un método de recubrimiento en bandeja, un método de recubrimiento de lecho fluidizado o un método de granulación por fusión. Como la partícula portadora inerte, p. ej., pueden utilizarse aquellas confeccionadas a partir de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y el tamaño de partícula promedio de las mismas es preferiblemente de alrededor de 100 µm a alrededor de 1500 µm.

Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente de película, la superficie del núcleo puede recubrirse con un agente de protección. Como el agente de protección, p. ej., se utilizan las sustancias hidrofílicas, sustancias insolubles en agua y similares antemencionadas. Como el agente de protección, se utiliza de preferencia polietilenglicol y polisacáridos que poseen un hidroxialquilo o carboxialquilo, más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. El agente de protección puede contener, como estabilizante, ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares, y lubricantes tales como talco y similares. Cuando se utiliza el agente de protección, la cantidad de recubrimiento es de alrededor de 1 a alrededor de 15 % (p/p), preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 10 % (p/p), más preferiblemente de alrededor de 2 a alrededor de 8 % (p/p), en función del núcleo.

El agente de protección puede recubrirse mediante un método de recubrimiento usual y, específicamente, el agente de protección puede recubrirse mediante atomización del núcleo, p. ej., mediante un método de recubrimiento de lecho fluidizado, método de recubrimiento en bandeja y similares.

II. Recubrimiento del núcleo con el agente de película

Un núcleo obtenido en la etapa I antemencionada se recubre con una solución de agente de película obtenida mediante disolución por calor de la sustancia insoluble en agua antemencionada y el polímero dilatable dependiente del pH, y una sustancia hidrofílica, o mediante disolución o dispersión de los mismos en un solvente, para proporcionar una preparación de liberación prolongada.

Como el método para recubrir un núcleo con una solución de agente de película, p. ej., se enumera un método de recubrimiento por atomización y similares.

La relación de composición de una sustancia insoluble en agua, polímero dilatable o sustancia hidrofílica en una solución de agente de película se selecciona de forma adecuada, de forma que el contenido de los mismos componentes en una película recubierta sea el contenido antemencionado, respectivamente.

La cantidad de recubrimiento de un agente de película es de alrededor de 1 a alrededor de 90 % (p/p), preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 50 % (p/p), más preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 35 % (p/p), en función de un núcleo (no incluye la cantidad de recubrimiento del agente de protección).

Como el solvente en una solución de agente de película, puede utilizarse agua o un solvente orgánico de manera individual o en una mezcla de los mismos. En el caso de su uso como mezcla, la relación de mezcla de agua con respecto a un solvente orgánico (agua/solvente orgánico: en peso) puede variar dentro del intervalo de 1 a 100 %, y preferiblemente de 1 a alrededor de 30 %. El solvente orgánico no se limita particularmente, siempre que disuelva una sustancia insoluble en agua y, p. ej., se utilicen alcoholes menores tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico y similares, alcanona inferior tal como acetona y similares, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno y similares. Entre estos se prefieren alcoholes inferiores, y se prefieren particularmente alcohol etílico y alcohol isopropílico. Se utiliza preferiblemente agua y una mezcla de agua con un solvente orgánico como solvente para un agente de película. En este caso, de ser necesario, también se puede agregar un ácido, tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares a una solución de agente de película para estabilizar la solución de agente de película.

Una operación de recubrimiento mediante recubrimiento por atomización puede llevarse a cabo mediante un método de recubrimiento usual y, específicamente, puede llevarse a cabo mediante una solución de agente de película sobre un núcleo mediante un método de recubrimiento de lecho fluidizado, método de recubrimiento en bandeja y similares. En este caso, de ser necesario, también puede agregarse talco, óxido de titanio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido silícico anhidro ligero y similares, como lubricante, y puede agregarse éster de ácidos grasos de glicerina, aceite de ricino hidrogenado, trietilcitrato, alcohol cetílico, alcohol estearílico y similares como plastificante.

Luego de recubrir con un agente de película, de ser necesario, puede mezclarse un agente antiestático tal como talco y similares.

La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y similares) o sólida (partícula, píldora, comprimido y similares). Como la preparación de liberación inmediata, se utilizan agentes de administración oral y agentes de administración parenteral tales como inyección y similares, y se prefieren agentes de administración oral.

Normalmente, la preparación de liberación inmediata puede contener también, además de un fármaco de componente activo, portadores, aditivos y excipientes utilizados convencionalmente en el campo farmacéutico (en adelante, abreviados en ocasiones como excipiente). El excipiente utilizado no se limita particularmente, siempre que sea un excipiente utilizado normalmente como excipiente de preparación. Por ejemplo, como el excipiente para una preparación sólida oral, se enumera la lactosa, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Asahi Kasei Corporation, y similares), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y similares, y preferiblemente se menciona el almidón de maíz y el manitol, y similares. Estos excipientes pueden utilizarse de manera independiente o en una combinación de dos o más. El contenido del excipiente, p. ej., es de alrededor de 4,5 a alrededor de 99,4 % p/p, preferiblemente de alrededor de 20 a alrededor de 98,5 % p/p, más preferiblemente de alrededor de 30 a alrededor de 97 % p/p, en función de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse de forma adecuada dentro del intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 95 % p/p, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 60 % p/p en función de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, normalmente contiene, además de los componentes antemencionados, un agente desintegrante. Como este agente desintegrante, p. ej., puede utilizarse carboximetilcelulosa cálcica (ECG-505, fabricada por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa sódica (p. ej., Actisol, fabricado por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (p. ej., Kollidon CL, fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetilalmidón sódico (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y similares, y p. ej., pueden utilizarse aquellos que desintegran un gránulo al absorber agua en contacto con agua, lo que provoca una dilatación, o confeccionar un canal entre un

ingrediente eficaz y un excipiente que constituye el núcleo. Estos agentes desintegrantes pueden utilizarse de manera independiente o en una combinación de dos o más. La cantidad del agente desintegrante utilizado se selecciona de forma adecuada dependiendo del tipo y cantidad de mezcla de un fármaco utilizado, diseño de la propiedad de liberación y similares, y p. ej., de alrededor de 0,05 a alrededor de 30 % p/p, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 15 % p/p, en función de la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, puede contener, además de la composición antemencionada, de desearse, aditivos convencionales en preparaciones sólidas. Como dicho aditivo, se utiliza, p. ej., un aglutinante (p. ej., sacarosa, gelatina, polvo de goma arábiga, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululano, dextrina y similares), un lubricante (p. ej., polietilenglicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero (p. ej., Aerosil (fabricado por Nippon Aerosil))), un tensioactivo (p. ej., tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfato de sodio y similares, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácidos grasos de polioxietileno y éster de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y similares), un colorante (p. ej., materia colorante de alquitrán, caramelo, rojo óxido de hierro, óxido de titanio, riboflavinas), de ser necesario, un agente saborizante (p. ej., agente endulzante, agente saborizante y similares), un adsorbente, conservante, agente humectante, agente antiestático, y similares. Además, como el estabilizante, puede agregarse también un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y similares.

Como el aglutinante antemencionado, se utiliza preferiblemente hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y similares.

La preparación de liberación inmediata puede prepararse, en función de una tecnología usual para producir preparaciones, al mezclar los componentes antemencionados y, de ser necesario, amasar adicionalmente la mezcla y amoldarla. La mezcla antemencionada se lleva a cabo mediante métodos utilizados de forma general, p. ej., mezcla, amasado y similares. Específicamente, cuando se forma una preparación de liberación inmediata, p. ej., como una partícula, puede prepararse, según los mismos medios que en el método antemencionado para la preparación de un núcleo de una preparación de liberación prolongada, al mezclar los componentes mediante el uso de un granulador vertical, amasadora universal (fabricada por Hata Tekkosho), granuladora de lecho fluidizado FD-5S (fabricada por Powrex Corporation), y similares, y luego al granular la mezcla mediante un método de granulación de extrusión en húmedo, método de granulación de lecho fluidizado y similares.

La preparación de liberación inmediata y la preparación de liberación prolongada obtenidas de esta forma pueden convertirse en productos o en productos adecuadamente junto con excipientes de preparación y similares, de forma separada, mediante un método común, y luego pueden administrarse de forma simultánea o pueden administrarse de manera combinada en cualquier intervalo de administración, o pueden convertirse en una preparación para administración oral (p. ej., gránulo, partícula fina, comprimido, cápsula y similares) o convertirse en una preparación para administración oral adecuadamente junto con excipientes de preparación y similares. También puede ser aceptable que se confeccionen como gránulos o partículas finas, y rellenarse en la misma cápsula para utilizarse como una preparación para administración oral.

[3] Agente desintegrante rápido intraoral, bucal o sublingual y preparación del mismo

Los agentes desintegrantes rápidos intraorales, bucales o sublinguales pueden ser una preparación sólida tal como un comprimido y similares, o pueden ser un parche de membrana de mucosa oral (película).

Como agente desintegrante rápido intraoral, bucal o sublingual, se prefiere una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. Puede contener también agentes auxiliares tales como un lubricante, agente isotonizante, portador hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante y similares. Además, para una fácil absorción y una mayor eficacia de uso *in vivo*, también puede incluirse β-ciclodextrina o derivados de β-ciclodextrina (p. ej., hidroxipropil-β-ciclodextrina y similares) y similares.

Como el excipiente antemencionado, se menciona lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares. Como lubricante, se enumera estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares, y se prefiere particularmente estearato de magnesio y sílice coloidal. Como agente isotonizante, se enumera cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y similares, y se prefiere particularmente manitol. Como portador hidrofílico, se mencionan portadores hidrofílicos dilatables, tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico, fosfato dicálcico, carbonato de calcio y similares, y se prefiere particularmente la celulosa cristalina (p. ej., celulosa microcristalina y similares). Como polímero dispersable en agua, se enumeran las gomas (p. ej., goma tragacanto, goma acacia, goma guar), alginatos (p. ej., alginato de sodio), derivados de celulosa (p. ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón soluble en agua, ácidos poliacrílicos (p. ej., Carbomer), ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofila, ácido ascórbico, palmitatos y similares, y se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y similares. Particularmente, se prefiere la hidroxipropilmetilcelulosa. Como estabilizador, se enumera

cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y similares, y se prefiere particularmente ácido cítrico y ácido ascórbico.

El agente desintegrante rápido intraoral, bucal o sublingual puede producirse al mezclar el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente mediante un método conocido per se. Además, de desearse, pueden mezclarse los agentes auxiliares antemencionados, tales como un lubricante, agente isotonizante, portador hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, colorante, agente endulzante, conservante y similares. El agente desintegrante rápido intraoral, bucal o sublingual se obtiene al mezclar los componentes antemencionados de manera simultánea o en un intervalo de tiempo, y al someter luego la mezcla a moldeado de confección de comprimidos a presión. Para obtener una dureza adecuada, también puede ser aceptable que los materiales se humedezcan mediante el uso de un solvente tal como agua, alcohol y similares, de desearse, antes y después del proceso de confección de comprimidos, y luego del moldeado, los materiales se secan para obtener un producto.

En el caso del moldeado para formar un parche de membrana de mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersable en agua antemencionado (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipientes y similares se disuelven en un solvente tal como agua y similares, y la solución resultante se funde para proporcionar una película. Además, pueden agregarse también aditivos tales como un plastificante, estabilizador, antioxidante, conservante, colorante, amortiguador, agente endulzante y similares. Para impartir una elasticidad adecuada a la película, pueden incluirse también glicoles, tales como polietilenglicol, propilenglicol y similares, o para potenciar la adhesión de la película a un revestimiento de membrana de mucosa intraoral, un polímero bioadhesivo (p. ej., policarbofila, carbopol). En el fundido, se vierte una solución sobre la superficie no adhesiva, se esparce con un espesor uniforme (preferiblemente, de alrededor de 10 a 1000 micrones) mediante una herramienta de aplicación tal como una hoja de corte y similares, y luego se seca la solución para formar una película. Puede ser favorable que la película formada de la misma manera se seque a temperatura ambiente o al calor, y se corte con un área deseada.

Como el agente desintegrante rápido intraoral preferible, se enumeran agentes sólidos de dosis de dispersión rápida compuestos por un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y el portador de fácil difusión en agua o soluble en agua que es inerte con el compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo de red se obtiene al sublimar un solvente de la composición sólida compuesto por una solución preparada mediante disolución del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un solvente adecuado.

Es preferible que la composición de un agente desintegrante rápido intraoral contenga un agente de formación de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

Los ejemplos del agente de formación de matriz incluyen gelatinas, dextrinas, proteínas animales o proteínas vegetales tales como proteína de semilla de pisilio, soja y trigo, y similares; sustancias de caucho tales como goma arábiga, goma guar, agar, xantana y similares; polisacáridos; ácidos algínicos; carboximetilcelulosas; carragenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y similares; sustancias derivadas de un complejo de gelatina-goma arábiga, y similares. Además, se encuentran contenidos los sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y similares.

Pueden introducirse uno o más de los agentes de formación de matriz en una solución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente de formación de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente mientras se excluye un tensioactivo. Los agentes de formación de matriz contribuyen a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición difusa, además de la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente espesante, colorante, agente de control del pH, agente saborizante, agente endulzante, agente enmascarante del sabor de la comida y similares. Como colorante adecuado, se enumeran óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y tintes FD & C tales como azul FD & C 2, rojo FD & C 40 y similares, fabricados por Ellis and Everard. Los ejemplos del agente saborizante adecuado incluyen sabor a menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos del agente adecuado de control del pH incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los ejemplos del agente endulzante adecuado incluyen aspartamo, acesulfamo K, taumatina y similares. Los ejemplos del agente enmascarante del sabor de la comida incluyen bicarbonato de sodio, resina de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias adsorbentes y apomorfina microcapsulada.

La preparación contiene los compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad normalmente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 % en peso, preferiblemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 30 % en peso, y se prefieren preparaciones (tales como el agente sublingual, bucal antemencionado, y similares) que pueden disolver 90 % o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua)

dentro del intervalo de tiempo de alrededor de 1 a alrededor de 60 minutos, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 15 minutos, más preferiblemente de alrededor de 2 a alrededor de 5 minutos, y preparaciones desintegrantes rápidas intraorales que se desintegran dentro del intervalo de 1 a 60 segundos, preferiblemente de 1 a 30 segundos, más preferiblemente de 1 a 10 segundos, luego de colocarse en una cavidad oral.

El contenido del excipiente antemencionado en la preparación total es de alrededor de 10 a alrededor de 99 % en peso, preferiblemente de alrededor de 30 a alrededor de 90 % en peso. El contenido de β-ciclodextrina o derivado de β-ciclodextrina en la preparación total es de 0 a alrededor de 30 % en peso. El contenido del lubricante en la preparación total es de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 % en peso, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 5 % en peso. El contenido del agente isotonizante en la preparación total es de alrededor de 0,1 a alrededor de 90 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 70 % en peso. El contenido del portador hidrofílico en la preparación total es de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 30 % en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación total es de alrededor de 0,1 a alrededor de 30 % en peso, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 25 % en peso. El contenido del estabilizante en la preparación total es de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 % en peso, preferiblemente de alrededor de 1 a 5 % en peso. La preparación antemencionada puede contener además aditivos tales como un colorante, agente endulzante, conservante y similares, de ser necesario.

La dosificación de un agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo del tipo de un compuesto de la presente invención, edad, peso corporal, afección, forma del fármaco, método de administración, período de administración y similares, y p. ej., para un paciente de cáncer (adulto, peso corporal: alrededor de 60 kg), el agente de combinación se administra por vía intravenosa, a una dosis de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg/kg/día, preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg/día, más preferiblemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/kg/día, particularmente de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/kg/día, especialmente de alrededor de 1,5 a alrededor de 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces en división por día. Desde luego, dado que la dosis descrita anteriormente varía dependiendo de diversas condiciones, las cantidades menores que la dosificación antemencionada en ocasiones puede ser suficiente; además, en ocasiones deben administrarse cantidades por encima de dicho intervalo.

La cantidad del fármaco concomitante puede fijarse en cualquier valor, a menos que los efectos secundarios sean problemáticos. La dosificación diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la gravedad del síntoma, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto de administración, período de administración, intervalo y naturaleza, farmacia, tipo de preparación farmacéutica, tipo de ingrediente eficaz y similares, y no se limita de forma particular, y la cantidad de un fármaco, en el caso de la administración oral, p. ej., es normalmente de alrededor de 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de alrededor de 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de alrededor de 0,1 a 100 mg, por 1 kg de peso corporal de un mamífero, que normalmente se administra de una a 4 veces de forma dividida al día.

En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse luego de la administración del fármaco concomitante, o este puede administrarse luego de la administración del compuesto de la presente invención, aunque pueden administrarse de forma simultánea. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente eficaz a administrar, la forma del fármaco y el método de administración y, p. ej., cuando se administra primero el fármaco concomitante, se ejemplifica un método en el cual el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora luego de la administración del fármaco concomitante. Cuando se administran primero los compuestos de la presente invención, se ejemplifica un método en el cual el fármaco concomitante se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora luego de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferible, p. ej., el fármaco concomitante que se moldeó para formar una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de alrededor de 0,001 a 200 mg/kg, y alrededor de 15 minutos después, el compuesto de la presente invención que se moldeó para formar una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de alrededor de 0,005 a 100 mg/kg.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden utilizarse de manera simultánea con una terapia sin fármacos. A fines de precisión, los compuestos de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención pueden combinarse con una terapia sin fármacos tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensa que utiliza angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización láser, (7) radioterapia y similares.

Por ejemplo, al utilizar los compuestos de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes o después de una cirugía y similares, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres tipos de los mismos, pueden observarse efectos tales como la prevención o surgimiento de resistencia, prolongación de la supervivencia sin la enfermedad, supresión de la metástasis del cáncer o recurrencia, prolongación de la vida y similares.

Adicionalmente, es posible combinar un tratamiento con los compuestos de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención con una terapia de apoyo [(i) administración de antibiótico (p. ej., del tipo β-lactama tal como pansporina y similares, de tipo de macrólidos tales como claritromicina y similares, etc.) para la complicación con diversas enfermedades infecciosas, (ii) administración transfusión de calorías elevadas, preparación de aminoácidos o preparación vitamínica general para la mejora de la desnutrición, (iii) administración de morfina para el alivio del dolor, (iv) administración de un agente farmacéutico para mejorar efectos secundarios tales como náusea, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, disminución de la concentración de hemoglobina, pérdida del cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares, y (v) administración de un agente farmacéutico para suprimir la resistencia del cáncer a múltiples fármacos, y similares].

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administran por vía oral (inclusive preparaciones de liberación prolongada), intravenosa (inclusive bolos, infusiones y clatratos), subcutánea e intramuscular (inclusive bolos, infusiones y preparaciones de liberación prolongada), transdérmica, intratumoral o proximal, antes o después de llevar a cabo el tratamiento antemencionado.

Como período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse 1 vez alrededor de 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, etc., o de 1 a 3 ciclos de alrededor de 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De esta forma, la cirugía, etc. puede llevarse a cabo fácilmente, dado que, por ejemplo, un tejido canceroso se reduciría mediante la administración del compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

Como período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención luego de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse de manera repetida de unas pocas semanas a 3 meses, de alrededor de 30 minutos a 24 horas después de la cirugía, y similares. De esta forma, se potencia el efecto de la cirugía, etc., mediante la administración del compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención luego de la cirugía, y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación mediante referencia a Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de formulación y Ejemplos experimentales, que no deben interpretarse como taxativos.

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, la pureza de los compuestos se midió en las siguientes condiciones de HPLC; dispositivo de medición: SHIMADZU Corporation LC-10 Avp columna de sistema: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 µm, 2.0 X 50 mm solvente: Solución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

Solución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

ciclo de gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B=90/10), 4,00 min (Solución A/Solución B=5/95), 5,50 min (Solución A/Solución B=5/95), 5,51 min (Solución A/Solución B=90/10), 8,00 min (Solución A/Solución B=90/10)

volumen de inyección: 2 µl

velocidad de flujo: 0,5 ml/min

método de detección: UV 220 nm

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, la purificación de los compuestos mediante HPLC preparativa se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., sistema de purificación de alto rendimiento

columna: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 µm, 50 X 20 mm método de detección: UV 220 nm

solvente: Solución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

Solución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

ciclo de gradiente: ejemplo representativo 0,00 min (Solución A/Solución B=98/2), 1,00 min (Solución A/Solución B=98/2), 5,20 min (Solución A/Solución B=0/100), 6,40 min (Solución A/Solución B=0/100), 6,50 min (Solución A/Solución B=98/2), 6,60 min (Solución A/Solución B=98/2), velocidad de flujo: 25 mL/min 0,00 min (Solución A/Solución B=90/10), 1,00 min (Solución A/Solución B=90/10), 4,00 min (Solución A/Solución B=10/95), 8,50 min (Solución A/Solución B=10/95), 8,60 min (Solución A/Solución B=90/10), 8,70 min (Solución A/Solución B=90/10), velocidad de flujo: 20 ml/min

2) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., sistema de purificación de alto rendimiento

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 µm, 20 X 50 mm (YMC) solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene carbonato de amonio 10 mM,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo

ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 2,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 4,02 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 8,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5)

3) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., sistema de purificación de alto rendimiento

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 µm, 20 X 50 mm (YMC) solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %,

ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 1,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 5,20 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=60/40), 5,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 6,60 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), volumen de inyección: 500 µl, velocidad de flujo: 20 ml/min, método de detección: UV 220 nm, 254 nm

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, el espectro de masa (MS, por sus siglas en inglés) se midió en las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Micromass platform II o Waters ZMD, método de ionización: Ionización química por presión atmosférica: APCI o método de ionización por impacto de electrones (ionización por atomización de electrones: ESI)

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, el HPLC-espectro de masa (LC-MS, por sus siglas en inglés) se midió en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Micromass ZMD, Agilent Technologies HP1100 y 1200 LC/MSD

columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 µm, 1,5 X 35 mm

solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 %,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,04 %,

ciclo de gradiente: 0,00 min (Solución A/Solución B=90/10), 2,00 min (Solución A/Solución B=5/95), 2,75 min (Solución A/Solución B=5/95), 2,76 min (Solución A/Solución B=90/10), 3,45 min (Solución A/Solución B=90/10)

volumen de inyección: 2 µl

velocidad de flujo: 0,5 ml/min

método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de ionización por impacto de electrones (ionización por atomización de electrones: ESI)

2) dispositivo de medición: Waters, sistema 4-ch de LC/MS con columna MUX: CAPCELL PAK C18 UG-120, S-3 µm, 1,5 X 35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene acetato de amonio 5 mM,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo que contiene acetato de amonio 5 mM,

ciclo de gradiente: gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 2,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3,01 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 3,30 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0)

volumen de inyección: 2 µL, velocidad de flujo: 0,5 mL/min, método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de ionización por electrospray (ESI) modo de medición: análisis completo (iones positivos+negativos) intervalo de valor de masa medido: m/z=150 - 750

El espectro ^{1}H-NMR se midió mediante el uso de tetrametilsilano como estándar interno, con BRUKER AVANCE DPX-300 (300 MHz), AV300 (300MHz), AV400 (400 MHz) y VARIAN Mercury-300 (300 MHz), y todos los valores de δ se expresan en ppm.

Se utilizó Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd. como aparato de reacción de microondas.

A menos que se exprese lo contrario, el valor numérico del solvente mezclado muestra una relación de mezcla de volumen de cada solvente. A menos que se exprese lo contrario, % significa % en peso. Si bien la temperatura ambiente en la presente memoria descriptiva significa una temperatura de alrededor de 10 ºC a alrededor de 35 ºC, no se ve limitado particularmente de forma estricta.

Otras abreviaciones utilizadas en la memoria descriptiva tienen el siguiente significado:

s: singulete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

m: multiplete

sext: sexteto

br: amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertz

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DMSO-d_6: dimetilsulfóxido-d_6

CD_3OD: metanol deuterado

^{1}H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones

LC/MS: espectro de cromatografía líquida - espectrometría de masas

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

THF: tetrahidrofurano

WSCD: clorhidrato de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) carbodiimida soluble en agua

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

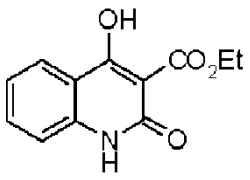
Boc: terc-butoxicarbonilo

K_2CO_3: carbonato de potasio

M: concentración molar

Ejemplo de referencia 1

Producción de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

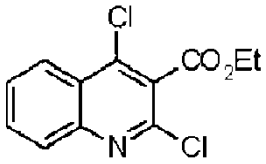


A una solución de antranilato de metilo (121 g, 0,8 mol) y malonato de dietilo (128 g, 0,8 mol) en etanol (900 mL) se agregó una solución al 20 % (274 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el etanol, y la mezcla se agitó a 140 ºC durante 12 horas. Luego de enfriarse, el sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se disolvió en agua. Se filtraron los materiales insolubles, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5 N, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (161 g, 86 %) como un polvo amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1.31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,63 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,51 (1H, br s), 13,40 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 2

Producción de 2,4-dicloroquinolina-3-carboxilato de etilo

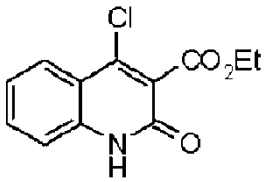


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (75 g, 0,32 mol) y oxicloruro de fósforo (200 mL) a 110 ºC durante 6 horas. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad pequeña de acetato de etilo, y la mezcla se vertió en agua helada. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó de forma sucesiva con una solución 1 N de hidróxido de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/5) para proporcionar el compuesto del título (68 g, 79 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,85 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 3

Producción de 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

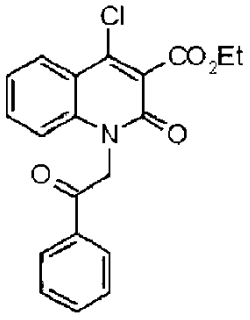


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 2 (68,0 g, 0,25 mol) y acetato de sodio (21,7 g, 0,26 mol) en ácido acético (200 mL) a 120 ºC durante 20 horas. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se agregó al agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (58,8 g, 94 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 12,41 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 4

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

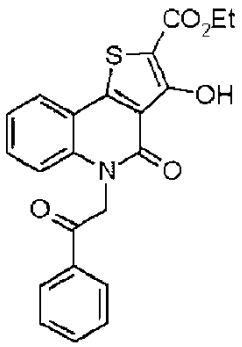


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 3 (10,0 g, 39,7 mmol) en DMF (160 mL) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 1,7 g, 41,7 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó bromuro de fenacilo (8,7 g, 43,7 mmol) a la mezcla obtenida con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó la mezcla de reacción a agua (1,5 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/2 - 1/1) para proporcionar el compuesto del título (10,5 g, 71 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,80 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53-7,60 (3H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 8,06-8,13 (3H, m).

Ejemplo de referencia 5

Producción de 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

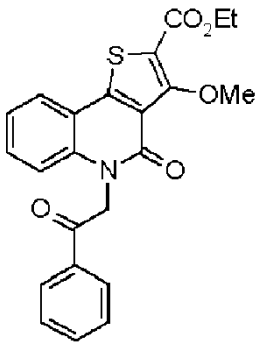


Una solución al 20 % (17,2 g, 50,5 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (50 mL), se agregó tioglicolato de etilo (6,1 g, 50,5 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó a la mezcla el compuesto del Ejemplo de referencia 4 (9,3 g, 25,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL), se agregó ácido clorhídrico 2N (30 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 96 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,25-4,35 (2H, m), 6,01 (2H, s), 7,40 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,55-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,00-8,07 (1H, m), 8,07-8,19 (2H, m), 10,40-10,65 (1H, br).

Ejemplo de referencia 6

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

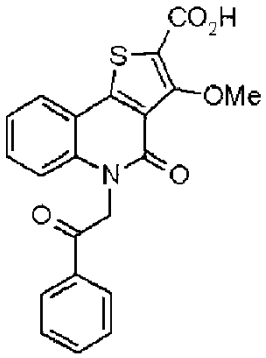


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 5 (7,0 g, 17,1 mmol) y DBU (4,3 g, 18,3 mmol) en DMF (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó yodometano (4,0 g, 28,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una solución mixta de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una solución mixta de acetato de etilo-éter dietílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 79 %) como un polvo verde claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,95 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,98 (2H, s), 7,37 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo de referencia 7

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

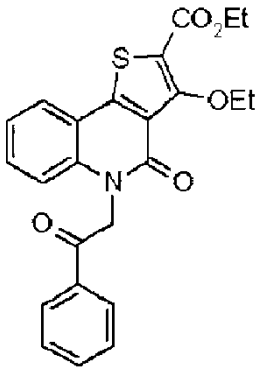


Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo de referencia 6 (5,7 g, 13,5 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (60 mL) en THF (200 mL)-etanol (100 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (60 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 79 %) como un polvo rosado claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,93 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo de referencia 8

Producción de 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

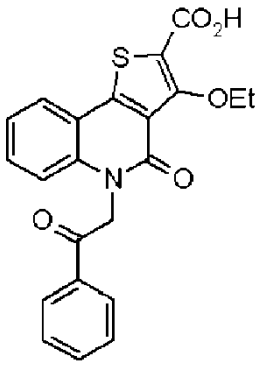


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (461 mg, 87 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (500 mg, 1,22 mmol) del Ejemplo de referencia 5, DBU (280 mg, 1,84 mmol) y yodoetano (302 mg, 1,84 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,98 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo de referencia 9

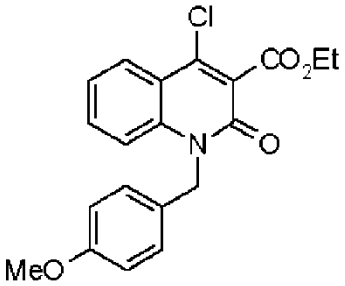
Producción de ácido 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxílico



De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (392 mg, 95 %) se obtuvo como un polvo rosado claro a partir del compuesto (440 mg, 1,01 mmol) del Ejemplo de referencia 8. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo de referencia 10

Producción de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

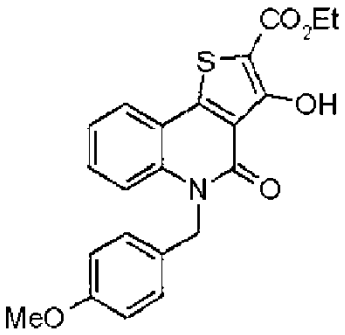


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (10,8 g, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10,0 g, 39,8 mmol) del Ejemplo de referencia 3 y cloruro de 4-metoxibencilo (7,48 mL, 47,8 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,70 (3H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,48 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz).

Ejemplo de referencia 11

Producción de 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

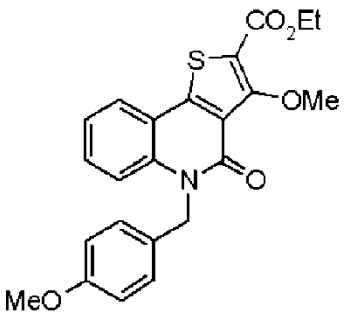


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (10,4 g, 88 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10,6 g, 31,0 mmol) del Ejemplo de referencia 10.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,70 (3H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 8,00-8,03 (1H, m), 10,77 (1H, s).

Ejemplo de referencia 12

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

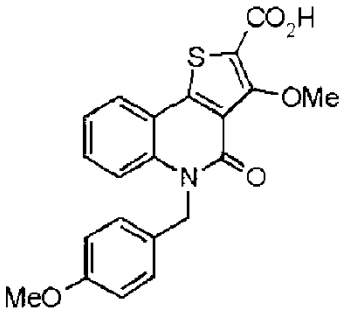


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (5,2 g, 64 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (7,5 g, 19,8 mmol) del Ejemplo de referencia 11.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,70 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,50 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,48-7,60 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 13

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

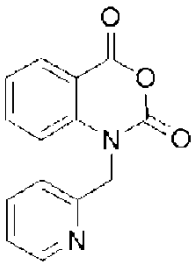


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (4,75 g, 98 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (5,0 g, 12,3 mmol) del Ejemplo de referencia 12.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,70 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,51 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,48-7,59 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 13,40 (1H, s).

Ejemplo de referencia 14

Producción de 1-(piridin-2-ilmetil)-2H-3,1-benzooxazina-2,4(1H)-diona

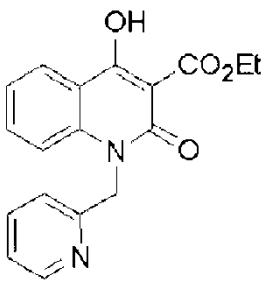


A una solución de anhídrido isatoico (25,4 g, 0,156 mol) en DMF (300 mL) se agregó clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (28,1 g, 0,171 mol) e hidruro de sodio (66 % en aceite, 12,5 g, 0,34 mol) con enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Se agregó agua (750 mL) a la mezcla de reacción y esta se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se recristalizó a partir de acetona-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (13,4 g, 34 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:5,36 (2H, s), 7,24-7,34 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, ddd, J = 8,6, 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, td, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 8,50 (1H, ddd, J = 4,9, 1,7, 1,0 Hz).

Ejemplo de referencia 15

Producción de 4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

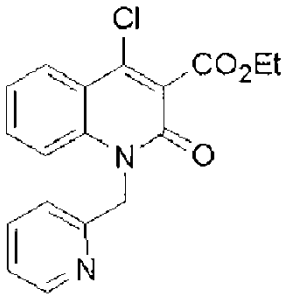


A una solución de malonato de dietilo (15,6 g, 97,4 mmol) en DMF (90 mL) se le agregó hidruro de sodio (66 % en aceite, 2,60 g, 72 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla obtenida el compuesto del Ejemplo de referencia 14 (16,5 g, 64,9 mmol) en partes pequeñas, y la mezcla se agitó a 120 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua helada al residuo y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se basificó levemente con ácido clorhídrico 5 N (8 mL) con enfriamiento con hielo. Los cristales precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua y se recristalizaron a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (12,8 g, 60 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,50 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,53 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,61 (2H, br s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,51-7,59 (2H, m), 8,18 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 5,3, 2,0 Hz), 14,53 (1H, s).

Ejemplo de referencia 16

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

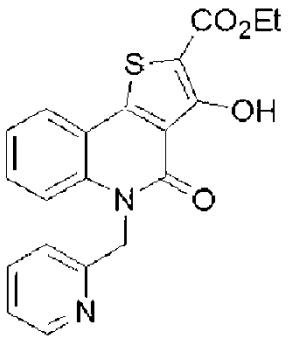


A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 15 (16,1 g, 49,6 mmol) y tolueno (50 mL) se le agregó oxicloruro de fósforo (12 mL, 0,13 mol), y la mezcla se agitó a 110 ºC durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y el solvente se extrajo mediante decantación. Se agregó agua al residuo y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 - 3/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (2,54 g, 15 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,64 (2H, br s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,31 (1H, ddd, J = 8,2, 5,9, 2,3 Hz), 7,52-7,63 (3H, m), 8,06 (1H, dt, J = 7,8, 0,8 Hz), 8,56 (1H, ddd, J = 4,7, 1,9, 0,8 Hz).

Ejemplo de referencia 17

Producción de 3-hidroxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

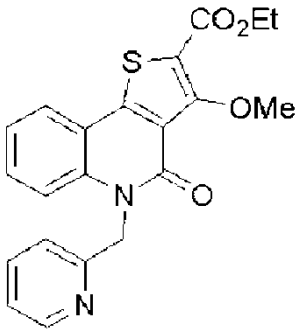


Una solución al 20 % (4,51 g, 13 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (15 mL) y se agregó tioglicolato de etilo (1,74 mL, 15,9 mmol) a la solución obtenida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó a la mezcla el compuesto del Ejemplo de referencia 16 (2,27 g, 6,62 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (3,2 mL) con enfriamiento con hielo, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 99 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,69 (2H, br s), 7,16-7,24 (2H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,49 (1H, ddd, J = 8,6, 7,1, 1,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,57 (1H, ddd, J = 4,9, 1,6, 0,8 Hz), 10,68 (1H, s).

Ejemplo de referencia 18

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

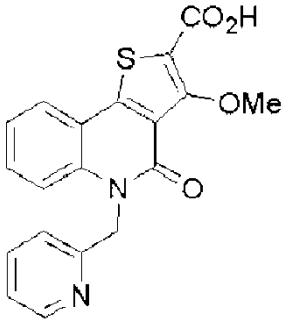


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 17 (2,26 g, 5,94 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (1,06 mL, 7,09 mmol), y se agregó yodometano (0,74 mL, 12 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución de hidróxido de sodio 0,5 N y agua, se secó al pasarla por gel de sílice básico (eluido con acetato de etilo) y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,16 g, 50 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,17 (3H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,70 (2H, br s), 7,14-7,26 (3H, m), 7,45 (1H, ddd, J = 8,6, 7,0, 1,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,6, 0,8 Hz), 7,57 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,83 (1H, ddd, J = 7,7, 1,5, 0,3 Hz), 8,57 (1H, ddd, J = 5,0, 2,0, 0,9 Hz).

Ejemplo de referencia 19

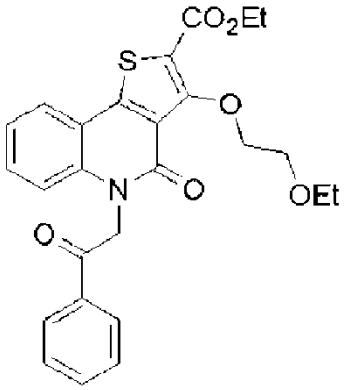
Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxílico



A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 18 (1,21 g, 3,07 mmol) en THF (10 mL) y etanol (10 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1,2 mL, 6,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se agregó etanol (5 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 135 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (6,0 mL) y se agregó agua y cloroformo. Se separó la capa orgánica y se extrajo dos veces la capa acuosa con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de cloroformo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,11 g, 99 %). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,96 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,23-7,33 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, ddd, J = 8,6, 7,3, 1,4 Hz), 7,73 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,97-8,02 (1H, m), 8,45-8,48 (1H, m), 13,38 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 20

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

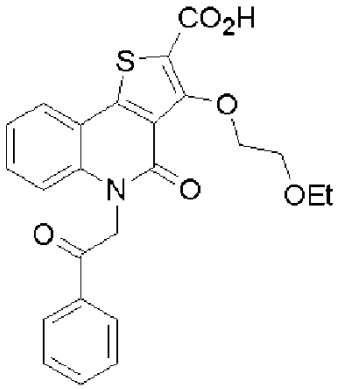


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 5 (1,35 g, 3,31 mmol) en DMF (20 mL) se agregó DBU (1,48 mL, 9,90 mmol) y 2-bromoetiletiléter (1,12 mL, 9,93 mmol), y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 30 horas. Se agregó cloroformo y agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de hidróxido de sodio 0,5 N y agua, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 2/3) y se recristalizó a partir de diclorometano-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,36 g, 86 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,56 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,89 (2H, dd, J = 5,5, 4,6 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,45 (2H, dd, J = 5,5, 4,6 Hz), 5,85 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,45 (1H, ddd, J = 8,7, 7,2, 1,4 Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,63-7,69 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,07-8,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 21

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

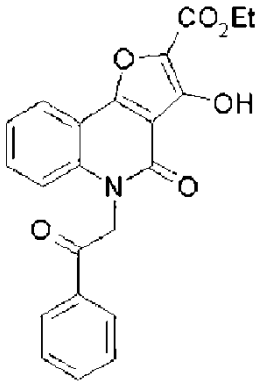


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 20 (1,20 g, 2,50 mmol) en THF (16 mL) y etanol (16 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1,0 mL, 5,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se agregó agua. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 97 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,01 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,40 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,71 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,30 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,97 (2H, s), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54-7,66 (3H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,27 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 22

Producción de 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

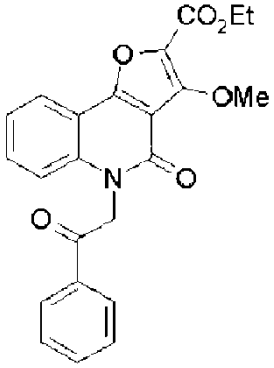


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (1,10 g, 69 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (1,50 g, 4,06 mmol), una solución al 20 % (2,76 g, 8,11 mmol) de etóxido de sodio en etanol y glicolato de etilo (1,01 g, 9,73 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,96 (2H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,67 (3H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 9,80-11,10 (1H, br).

Ejemplo de referencia 23

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

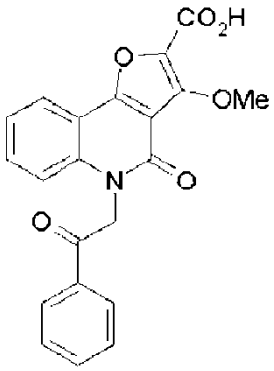


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (250 mg, 23 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 22 (1,05 g, 2,68 mmol), DBU (612 mg, 4,02 mmol) y yodometano (250 µL, 4,02 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,14 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,99 (2H, s), 7,39-7,45 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,62-7,68 (3H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,16-8,18 (2H, m).

Ejemplo de referencia 24

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

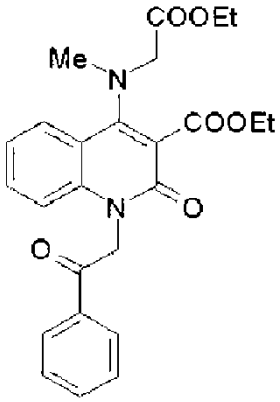


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (160 mg, 72 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 23 (240 mg, 0,592 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,0 mL) y etanol (14 mL). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:4,12 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,42

(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 12,60-14,10 (1H, br).

Ejemplo de referencia 25

Producción de 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

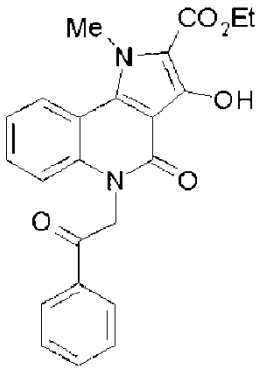


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (24,1 g, 65,2 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (12,0 g, 78,2 mmol), trietilamina (18,1 mL, 130 mmol) y etanol (200 mL) se agitó a 85 ºC durante 15 horas, se agregó además clorhidrato de éster etílico de sarcosina (3,00 g, 19,6 mmol) y trietilamina (18,1 mL, 130 mmol), y la mezcla se agitó a 85 ºC durante 7 horas. Luego de enfriarla, se agregó agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (24,6 g, 84 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,21-1,31 (6H, m), 2,93 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,15-4,31 (4H, m), 5,87 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,65 (3H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,12-8,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 26

Producción de 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

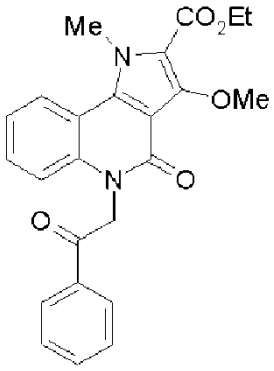


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 25 (1,25 g, 2,77 mmol), una solución al 20 % (1,23 g, 3,33 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (25 mL) a 55 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agregó ácido clorhídrico 1N (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, etanol y acetato de etilo, y recristalizó a partir de dimetilformamida-etanol para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 68 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,30-4,38 (5H, m), 5,93 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,73-7,79 (1H, m), 8,15-8,18 (2H, m), 8,34-8,37 (1H, m), 9,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 27

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

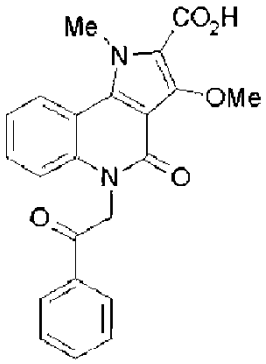


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (420 mg, 55 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 26 (740 mg, 1,83 mmol), DBU (410 µL, 2,74 mmol) y yodometano (171 µL, 2,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,89 (3H, s), 4,29-4,37 (5H, m), 5,96 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 8,15-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 28

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

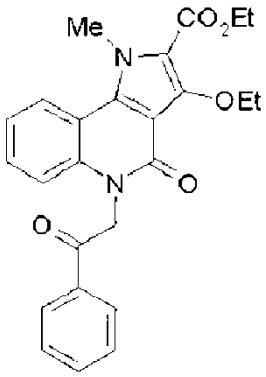


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (345 mg, 91 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 27 (405 mg, 0,968 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,5 mL) y etanol (15 mL). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,88 (3H, s), 4,31 (3H, s), 5,95

(2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 8,16-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 12,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 29

Producción de 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

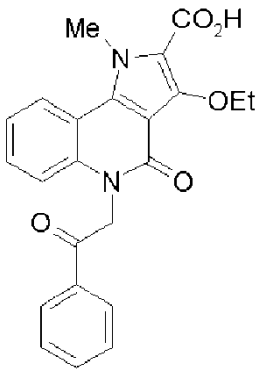


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (2,10 g, cuant.) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (1,90 g, 4,70 mmol) del Ejemplo de referencia 26, DBU (1,05 mL, 7,05 mmol) y yodoetano (564 µL, 7,05 mmol). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,27-1,37 (6H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,29-

4,36 (5H, m), 5,95 (2H, s), 7,27-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 30

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxílico

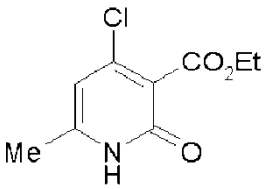


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (1,62 g, 89 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 29 (1,95 g, 4,51 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (2,0 mL) y etanol (14 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,31 (3H, s), 5,95 (2H, s), 7,27-7,39 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 12,83 (1H, s).

Ejemplo de referencia 31

Producción de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

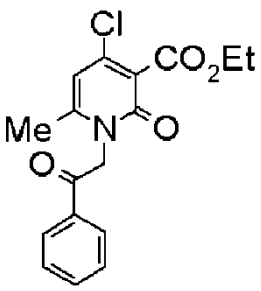


Una mezcla de 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 15,2 mmol), oxicloruro de fósforo (7,75 mL), cloruro de n-butiltrietilamonio (13,8 g, 60,8 mmol) y acetonitrilo (60 mL) se agitó a 40 ºC durante 30 minutos y en condiciones de reflujo durante 30 minutos. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una solución mixta de acetato de etilo-hexano, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 44 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,20 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,26 (1H, s), 12,29 (1H, s).

Ejemplo de referencia 32

Producción de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

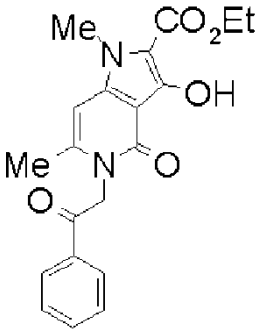


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 31 (9,00 g, 41,7 mmol), carbonato de potasio (17,3 g, 125 mmol), bromuro de fenacilo (16,6 g, 83,5 mmol) y DMF (100 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 L) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/9 - 7/3) para proporcionar el compuesto del título (3,18 g, 23 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,63 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 8,07-8,10 (2H, m).

Ejemplo de referencia 33

Producción de 3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

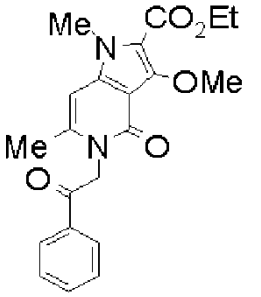


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 32 (2,00 g, 5,99 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (1,84 g, 12,0 mmol), trietilamina (4,98 mL, 36,0 mmol) y etanol (20 mL) se agitó a 80 ºC durante 15 horas, se agregó una solución al 20 % (3,5 mL) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 24 horas. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se agregó ácido clorhídrico 6N para ajustarla a pH 3 - 4, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo/THF para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 68 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,31 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,26 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 4,30 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,57 (2 H, s), 6,52 (1 H, s), 7,54-7,67 (2 H, m), 7,69-7,79 (1 H, m), 8,03-8,18 (2 H, m), 8,90 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 34

Producción de 3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

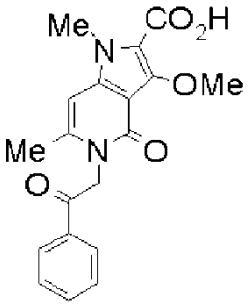


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (390 mg, 26 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 33 (1,45 g, 3,94 mmol), DBU (882 µL, 5,90 mmol) y yodometano (367 µL, 5,90 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,28 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,27 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,60 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,54-7,66 (2 H, m), 7,69-7,79 (1 H, m), 8,05-8,16 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 35

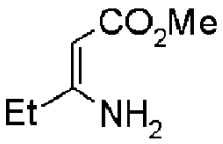
Producción de ácido 3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (305 mg, 89 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 34 (370 mg, 0,968 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) y etanol (7 mL). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,28 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 5,60 (2 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,4 Hz), 7,74 (1 H, t, J=7,3 Hz), 8,11 (2 H, d, J=7,7 Hz), 12,50 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 36

Producción de (2Z)-3-aminopenta-2-enoato de metilo

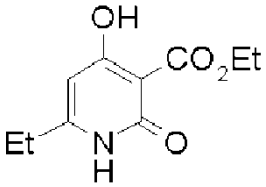


Se agitó una mezcla de 3-oxovalerato de metilo (75,0 g, 576 mmol), acetato de amonio (222 g, 2,88 mol) y metanol (750 mL) a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida, se agregó agua (500 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se secó para proporcionar el compuesto del título (68,5 g, 92 %) como un aceite amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,06 (3 H, t, J=7,6 Hz), 2,09 (2 H, q, J=7,6 Hz), 3,49 (3 H, s), 4,34 (1 H, s), 6,94 (1 H, s), 7,72 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 37

Producción de 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

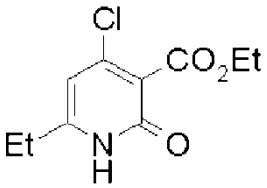


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 36 (50,0 g, 387 mmol) y malonato de dietilo (58,8 mL, 387 mmol) en etanol (400 mL) se agregó una solución al 20 % (133 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 150 ºC durante 15 horas a la vez que se evaporaba etanol. Luego de enfriarse, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se disolvió en agua. Se filtró el material insoluble, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5 N, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (36,4 g, 45 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,12 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,26 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,42 (2 H, q, J=7,6 Hz), 4,25 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,79 (1 H, s), 11,37 (1 H, brs), 12,57 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 38

Producción de 4-cloro-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

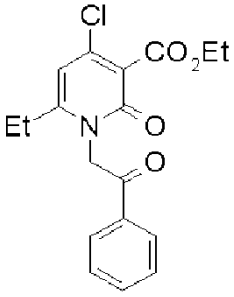


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 37 (15,0 g, 71,0 mmol) y oxicloruro de fósforo (19,9 mL, 213 mmol) a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se agregó agua helada al residuo, y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (9,80 g, 60 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,15 (3 H, t, J=7,5 Hz), 1,26 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,44-2,55 (2 H, m), 4,25 (2 H, q, J=7,1 Hz), 6,26 (1 H, s), 12,28 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 39

Producción de 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

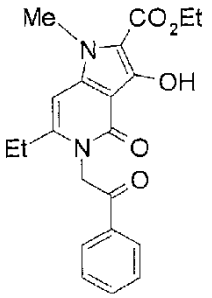


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 32, el compuesto del título (1,00 g, 7 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 38 (9,50 g, 41,4 mmol), carbonato de potasio (13,7 g, 99,2 mmol), bromuro de fenacilo (9,88 g, 49,6 mmol) y DMF (100 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,14 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,24 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,62 (2 H, q, J=7,4 Hz), 4,25 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,61 (2 H, s), 6,44 (1 H, s), 7,54-7,66 (2 H, m), 7,70-7,79 (1 H, m), 8,05-8,13 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 40

Producción de 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

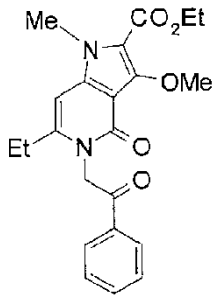


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 39 (950 mg, 2,73 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (839 mg, 5,46 mmol), trietilamina (2,27 mL, 16,4 mmol) y etanol (10 mL) se agitó a 80 ºC durante 10 horas, se agregó adicionalmente trietilamina (2,27 mL, 16,4 mmol), y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 15 horas. Luego de enfriarse, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera de manera sucesiva, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (698 mg, 67 %) como un sólido marrón.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,31 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,56 (2 H, q, J=7,6 Hz), 3,80 (3 H, s), 4,30 (2 H, q, J=7,2 Hz), 5,55 (2 H, s), 6,43 (1 H, s), 7,60 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,68-7,79 (1 H, m), 8,00-8,21 (2 H, m), 8,90 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 41

Producción de 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

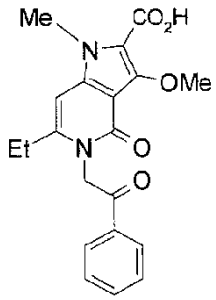


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (156 mg, 23 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (650 mg, 1,70 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,58 (2 H, q, J=7,4 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 4,27 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,58 (2 H, s), 6,50 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,67-7,82 (1 H, m), 8,03-8,19 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 42

Producción de ácido 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

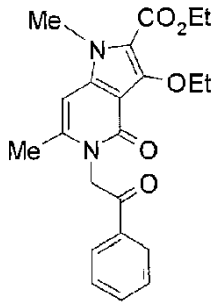


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (110 mg, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 41 (150 mg, 0,378 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,3 Hz), 2,57 (2 H, q, J=7,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 5,58 (2 H, s), 6,48 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,67-7,86 (1 H, m), 7,97-8,31 (2 H, m), 12,51 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 43

Producción de 3-etoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

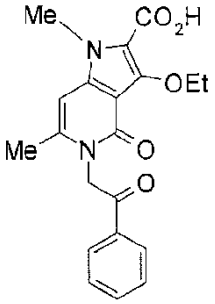


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (560 mg, 52 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 33 (1,00 g, 2,71 mmol) y yodoetano (326 µL, 4,07 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,24 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,28 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 4,15 (2 H, q, J=7,0 Hz), 4,26 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,60 (2 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,06-8,14 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 44

Producción de ácido 3-etoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

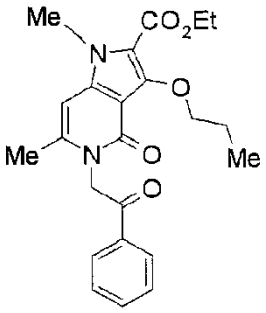


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (380 mg, 74 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 43 (550 mg, 1,39 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,22 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,28 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 4,16 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,60 (2 H, s), 6,57 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,69-7,79 (1 H, m), 8,03-8,16 (2 H, m), 12,38 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 45

Producción de 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

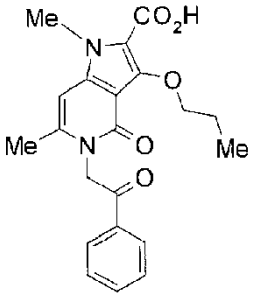


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (152 mg, 18 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (750 mg, 2,04 mmol) del Ejemplo de referencia 33 y 1-bromopropano (277 µL, 3,05 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,94 (3 H, t, J=7,5 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,57-1,73 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 4,08 (2 H, t, J=6,5 Hz), 4,26 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,60 (2 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,56-7,66 (2 H, m), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,06-8,15 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 46

Producción de ácido 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

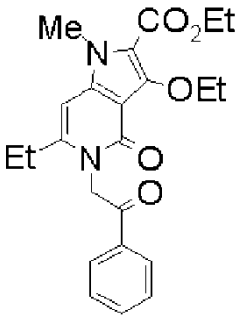


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (105 mg, 81 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 45 (140 mg, 0,341 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,88-0,94 (3 H, m), 1,58-1,67 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 4,08 (2 H, t, J=6,6 Hz), 5,60 (2 H, s), 6,57 (1 H, s), 7,55-7,65 (2 H, m), 7,69-7,77 (1 H, m), 8,06-8,14 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 47

Producción de 6-etil-3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

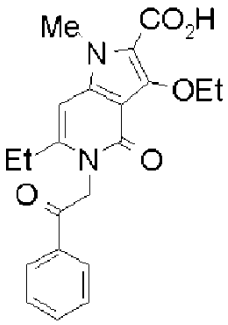


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (330 mg, 0,863 mmol), carbonato de potasio (715 mg, 5,18 mmol), yodoetano (138 µL, 1,73 mmol) y DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recolectó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 46 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,35 (9 H, m), 2,57 (2 H, q, J=7,2 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,10-4,19 (2 H, m), 4,26 (2 H, q, J=7,2 Hz), 5,58 (2 H, s), 6,49 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,77 (1 H, m), 8,07-8,14 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 48

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

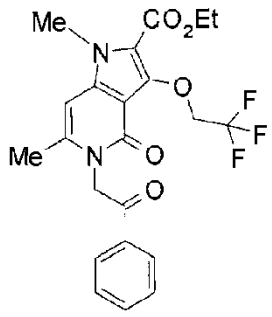


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 47 (160 mg, 0,390 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en etanol (7 mL) a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (74,0 mg, 50 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,25 (6 H, m), 2,57 (2 H, q, J=7,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,15 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,57 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,08-8,15 (2 H, m), 12,35 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 49

Producción de 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

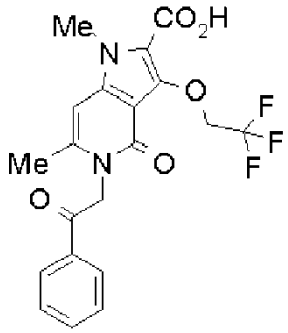


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 33 (750 mg, 2,04 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (603 µL, 6,12 mmol), floruro de potasio (119 mg, 2,04 mmol) y dimetilsulfóxido (10 mL) a 100 ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 14 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3 H, t, J=7,2 Hz), 2,30 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,19-4,31 (2 H, m), 4,84 (2 H, q, J=9,3 Hz), 5,64 (2 H, s), 6,66 (1 H, s), 7,57-7,66 (2 H, m), 7,69-7,79 (1 H, m), 8,07-8,15 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 50

Producción de ácido 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

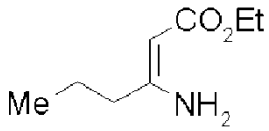


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 49 (110 mg, 0,244 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en etanol (7 mL) a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (78,0 mg, 76 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,29 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,82 (2 H, q, J=9,3 Hz), 5,63 (2 H, s), 6,64 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,78 (1 H, m), 8,07-8,15 (2 H, m), 12,57 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 51

Producción de (2Z)-3-aminohex-2-enoato de etilo

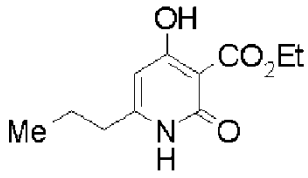


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 36, el compuesto del título (109 g, cuant.) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir de 3-oxohexanoato de etilo (100 g, 632 mmol), acetato de amonio (244 g, 3,16 mmol) y metanol (750 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,87 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,11-1,17 (3 H, m), 1,42-1,58 (2 H, m), 2,00-2,07 (2 H, m), 3,96 (2 H, q, J=7,2 Hz), 4,30 (1 H, s), 6,90 (1 H, br s), 7,73 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 52

Producción de 4-hidroxi-2-oxo-6-n-propil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

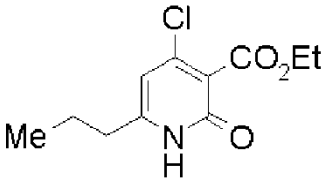


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 37, el compuesto del título (27,5 g, 34 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 51 (50,0 g, 0,387 mmol), malonato de dietilo (58,8 mL, 387 mmol) y etanol (400 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,87 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,26 (3 H, t, J=7,2 Hz), 1,49-1,65 (2 H, m), 2,38 (2 H, t), 4,25 (2 H, q, J=7,0 Hz), 5,79 (1 H, s), 11,37 (1 H, s), 12,56 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 53

Producción de 4-cloro-2-oxo-6-propil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

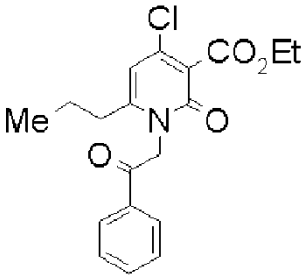


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 52 (37,0 g, 164 mmol) y oxicloruro de fósforo (45,9 mL, 493 mmol) a 80 ºC durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida y se agregó agua helada al residuo. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (17,6 g, 44 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,87 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,26 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,52-1,65 (2 H, m), 2,40-2,48 (2 H, m), 4,25 (2 H, q, J=7,1 Hz), 6,27 (1 H, s), 12,17 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 54

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

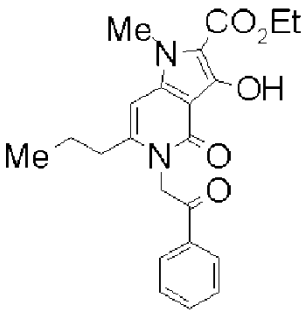


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (7,15 g, 28 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 53 (17,0 g, 69,8 mmol), hidruro de sodio (60 % en aceite, 3,07 g, 76,7 mmol), bromuro de fenacilo (16,7 g, 83,8 mmol) y DMF (150 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,91 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,24 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,47-1,64 (2 H, m), 2,55-2,66 (2 H, m), 4,24 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,59 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,80 (1 H, m), 8,06-8,17 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 55

Producción de 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

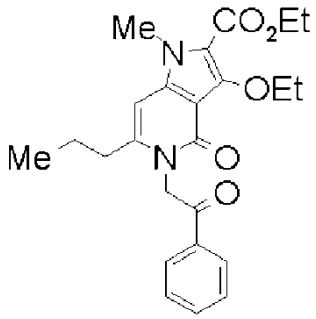


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 54 (7,00 g, 19,3 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (5,94 g, 38,7 mmol), trietilamina (29,7 mL, 193 mmol) y etanol (100 mL) durante 2 días en condiciones de reflujo. La mezcla se concentró a presión reducida, se agregó agua (200 mL) al residuo y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5N (3 mL). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y hexano-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (5,70 g, 74 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,92 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,31 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,50-1,65 (2 H, m), 2,49-2,57 (2 H, m), 3,78 (3 H, s), 4,30 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,52 (2 H, s), 6,45 (1 H, s), 7,60 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,68-7,78 (1 H, m), 8,07-8,15 (2 H, m), 8,90 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 56

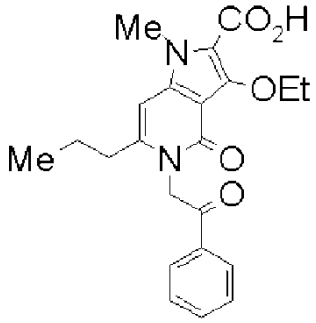
Producción de 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 55 (1,00 g, 8,08 mmol), sulfato de dietilo (397 µL, 3,03 mmol), carbonato de potasio (1,05 g, 7,57 mmol) y acetona (20 mL) durante 15 horas en condiciones de reflujo. Se agregó agua (30 mL) a la mezcla, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (876 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,93 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,23 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,52-1,66 (2 H, m), 2,51-2,58 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,14 (2 H, q, J=7,1 Hz), 4,26 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,54 (2 H, s), 6,51 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,69-7,77 (1 H, m), 8,08-8,15 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 57

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

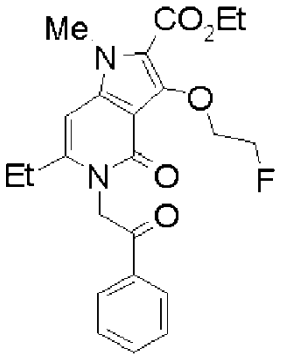


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 56 (850 mg, 2,00 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (2 mL) en etanol (14 mL) a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (705 mg, 89 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,93 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,21 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,50-1,66 (2 H, m), 2,50-2,58 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,15 (2 H, q, J=7,1 Hz), 5,54 (2 H, s), 6,50 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,08-8,16 (2 H, m), 12,42 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 58

Producción de 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

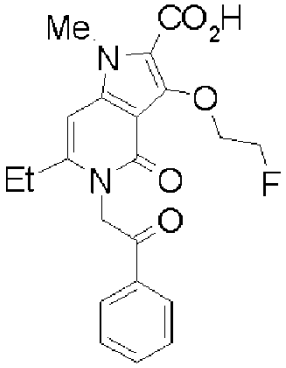


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (649 mg, 77 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (750 mg, 1,96 mmol), DBU (440 µL, 2,94 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (512 mg, 2,94 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,58 (2 H, q, J=7,3 Hz), 3,85 (3 H, s), 4,26 (2 H, q, J=7,1 Hz), 4,32-4,36 (1 H, m), 4,42-4,47 (1 H, m), 4,53-4,59 (1 H, m), 4,69-4,75 (1 H, m), 5,58 (2 H, s), 6,51 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,77 (1 H, m), 8,08-8,14 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 59

Producción de ácido 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

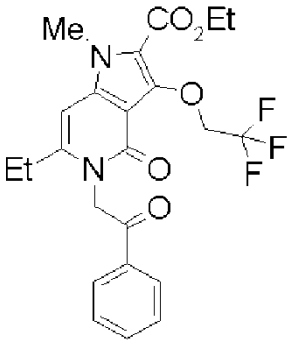


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 58 (620 mg, 1,45 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en etanol (7 mL) a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 56 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,4 Hz), 2,58 (2 H, q, J=7,4 Hz), 3,85 (3 H, s), 4,32-4,36 (1 H, m), 4,42-4,47 (1 H, m), 4,54-4,59 (1 H, m), 4,70-4,74 (1 H, m), 5,58 (2 H, s), 6,50 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,77 (1 H, m), 8,09-8,15 (2 H, m), 12,48 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 60

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

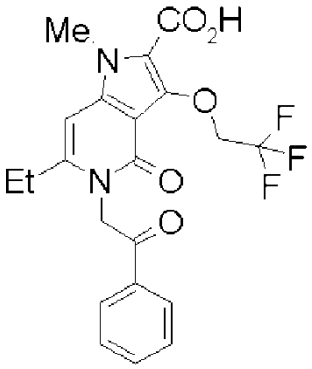


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (1,00 g, 2,61 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,29 mL, 13,1 mmol), carbonato de cesio (4,27 g, 13,1 mmol) y dimetilsulfóxido (10 mL) a 100 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con ácido clorhídrico 1N (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; hexano/acetato de etilo = 9/1 - 0/10) para proporcionar el compuesto del título (278 mg, 23 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,28 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,59 (2 H, q, J=7,4 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,26 (2 H, q, J=7,1 Hz), 4,83 (2 H, q, J=9,3 Hz), 5,62 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,70-7,78 (1 H, m), 8,08-8,14 (2 H, m).

Ejemplo de referencia 61

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

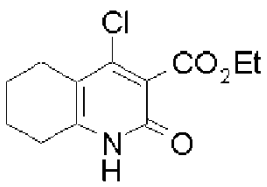


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 60 (270 mg, 0,581 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en etanol (7 mL) a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 93 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J=7,4 Hz), 2,58 (2 H, q, J=7,4 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,82 (2 H, q, J=9,2 Hz), 5,61 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 7,61 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,70-7,77 (1 H, m), 8,07-8,16 (2 H, m), 12,74 (1 H, br s).

Ejemplo de referencia 62

Producción de 4-cloro-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etilo



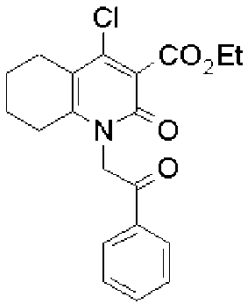
Una mezcla de 4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etilo (26,0 g, 110 mmol) y oxicloruro de fósforo (51,3 mL) se agitó a 130 ºC durante 1,5 horas. Luego de enfriarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se agregó hielo al residuo. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y

salmuera de manera sucesiva, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (4,65 g, 17 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,61-1,74 (4 H, m), 2,37-2,45 (2 H, m), 2,51-2,57 (2 H, m), 4,24 (2 H, q, J=7,2 Hz), 12,09 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 63

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de etilo

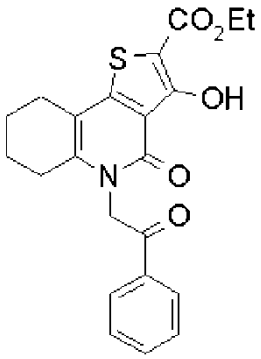


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (710 mg, 16 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 62 (3,00 g, 11,7 mmol), hidruro de sodio (60 % en aceite, 516 mg, 12,9 mmol) y bromuro de fenacilo (2,57 g, 12,9 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60-1,80 (4H, m), 2,50-2,65 (4H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,66 (2H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de referencia 64

Producción de 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

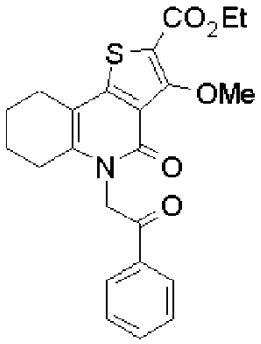


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (751 mg, 100 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 63 (690 mg, 1,85 mmol), una solución al 20 % (1,26 g, 3,69 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (486 µL, 4,43 mmol) y etanol (15 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,85 (4H, m), 2,50-2,65 (4H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,72 (2H, s), 7,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,78 (1H, m), 8,10-8,13 (2H, m), 10,39 (1H, s).

Ejemplo de referencia 65

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

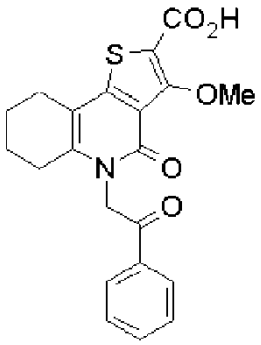


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (238 mg, 31 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 64 (740 mg, 1,80 mmol), yodometano (168 µL, 2,70 mmol), DBU (404 µL, 2,70 mmol) y DMF (15 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,85 (4H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 3,89 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,67 (2H, s), 7,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,11 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de referencia 66

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

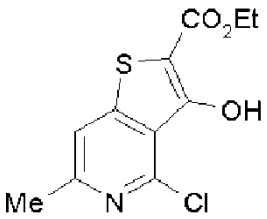


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 65 (220 mg, 0,517 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en etanol (7 mL) a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1,5 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (162 mg, 79 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,66-1,88 (4H, m), 2,52-2,61 (4H, m), 3,86 (3H, s), 5,66 (2H, s), 7,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,79 (1H, m), 8,03-8,11 (2H, m), 13,12 (1H, s).

Ejemplo de referencia 67

Producción de 4-cloro-3-hidroxi-6-metiltieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

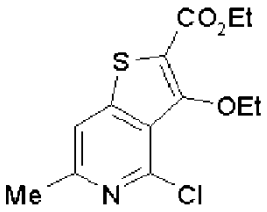


A una suspensión de 2,4-dicloro-6-metilpiridina-3-carboxilato de etilo (10,0 g, 42,7 mmol) en acetonitrilo (45 mL) se agregó carbonato de potasio (8,85 g, 64,1 mmol) y tioglicolato de etilo (4,68 mL, 42,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 horas en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL), se agregó ácido clorhídrico 6N (15 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol-éter diisopropílico (1/1), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,9 g, 94 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,54 (3H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,87 (1H, s), 10,75 (1H, s).

Ejemplo de referencia 68

Producción de 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

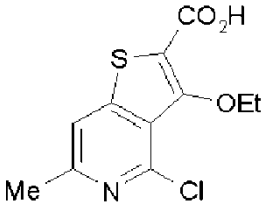


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (4,30 g, 78 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 67 (4,97 g, 18,3 mmol), DBU (4,10 mL, 27,4 mmol) y yodoetano (2,19 mL, 27,4 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,54 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 69

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

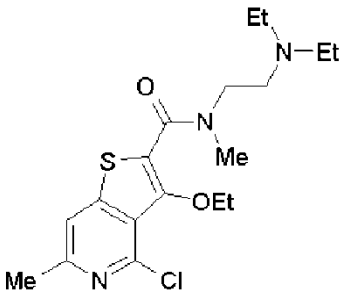


Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo de referencia 68 (4,30 g, 14,3 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (15 mL) en THF (22 mL)-etanol (22 mL) durante 5 horas en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (22 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,80 g, 97 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,54 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,90 (1H, s), 13,65 (1H, s).

Ejemplo de referencia 70

Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetiltieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

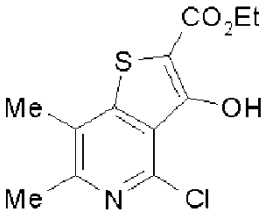


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (800 mg, 59 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 69 (1,00 g, 3,68 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina (773 µL, 4,78 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,65-1,10 (6H, m), 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,20-2,70 (6H, m), 2,53 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,35-3,65 (2H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 7,89 (1H, s).

Ejemplo de referencia 71

Producción de 4-cloro-3-hidroxi-6,7-dimetiltieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

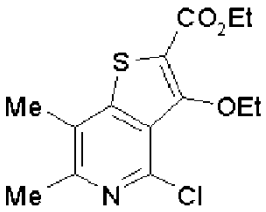


Una solución al 20 % (1,73 g, 5,08 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (5 mL) y se agregó tioglicolato de etilo (610 mg, 5,08 mmol). Se agregó a la mezcla 2,4-dicloro-5,6-dimetilpiridina-3-carboxilato de etilo (630 mg, 2,54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 2N (3 mL) y la mezcla se separó en salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico-hexano y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (374 mg, 52 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,40 (3H, s), 2,61 (3H, s), 4,44 (2H, q, J = 7,2 Hz), 10,63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 72

Producción de 4-cloro-3-etoxi-6,7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de etilo

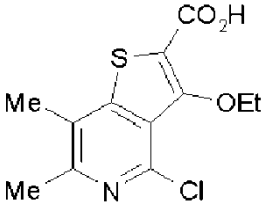


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (350 mg, 91 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 71 (350 mg, 1,22 mmol), DBU (380 mg, 2,02 mmol) y yodoetano (315 mg, 2,02 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,42 (3H, s), 2,60 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 73

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6,7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

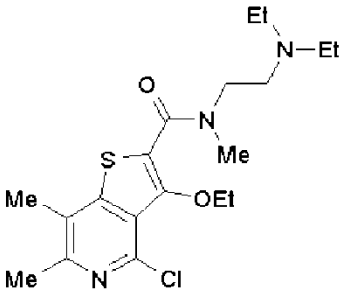


Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo de referencia 72 (250 mg, 0,80 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (2 mL) en THF (2 mL)-etanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó en ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 92 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40 (3H, t, J= 7,1 Hz), 2,40 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 74

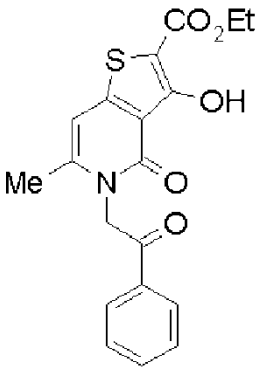
Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetiltieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 79 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 73 (210 mg, 0,73 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina (144 mg, 1,10 mmol). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:0,80-1,10 (6H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,30-2,50 (5H, m), 2,60-2,80 (7H, m), 3,19 (3H, s), 3,45-3,70 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ejemplo de referencia 75

Producción de 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

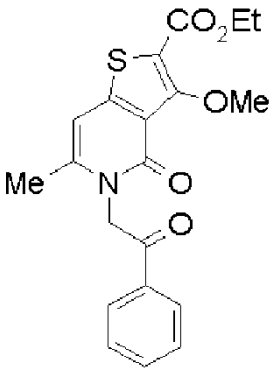


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (8,31 g, 88 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 32 (8,50 g, 25,5 mmol) tioglicolato de etilo (6,70 mL, 61,1 mmol), una solución al 20 % (17,4 g, 51,0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (100 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,33 (3H, s), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,71 (2H, s), 6,93 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,62 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,69-7,83 (1H, m), 8,01-8,21 (2H, m), 10,34 (1H, s).

Ejemplo de referencia 76

Producción de 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

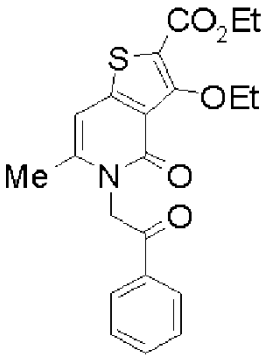


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 75 (3,00 g, 8,08 mmol), sulfato de dimetilo (4,58 mL, 48,4 mmol), carbonato de potasio (3,35 g, 24,2 mmol) y acetona (60 mL) durante 3 días en condiciones de reflujo. Se agregó agua (120 mL) a la mezcla, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 79 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,31 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,28 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,66 (2H, s), 6,85 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,58-7,67 (2H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 77

Producción de 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

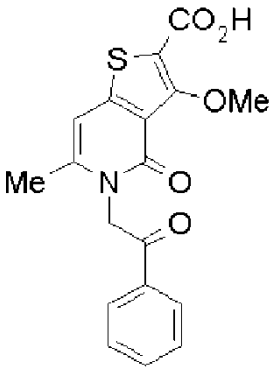


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (585 mg, 54 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 75 (1,00 g, 2,69 mmol), DBU (604 µL, 4,04 mmol) y yodoetano (323 µL, 4,04 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,23-1,35 (6H, m), 2,31 (3H, s), 4,14 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,67 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,57-7,67 (2H, m), 7,71-7,79 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 78

Producción de ácido 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

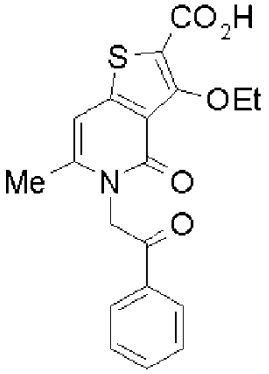


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (1,25 g, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 76 (2,00 g, 5,19 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (3 mL) y etanol (21 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,31 (3H, m), 3,86 (3H, s), 5,66 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 8,08-8,17 (2H, m), 13,07 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 79

Producción de ácido 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

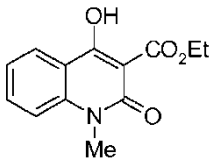


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (311 mg, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 77 (500 mg, 1,25 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) y etanol (7 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,27 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 4,14 (2H, q, J=7,0 Hz), 5,66 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,58-7,66 (2H, m), 7,71-7,79 (1H, m), 8,08-8,17 (2H, m), 13,05 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 80

Producción de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

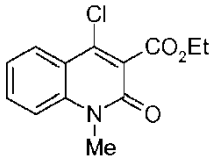


A una solución de malonato de dietilo (68,0 g, 0,425 mol) en DMF (400 mL) se agregó hidruro de sodio (66 % en aceite, 10,8 g, 0,30 mol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó a la mezcla obtenida anhídrido N-metilisatoico (50,8 g, 0,287 mol) en partes pequeñas, y la mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción éter diisopropílico (500 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico. El sólido obtenido se suspendió en una mezcla de metanol (250 mL) y agua (500 mL), se agregó por goteo ácido clorhídrico 5N (60 mL), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (41,4 g, 58 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,66 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, ddd, J = 8,7, 7,1, 1,6 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 14,21 (1H, s).

Ejemplo de referencia 81

Producción de 4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

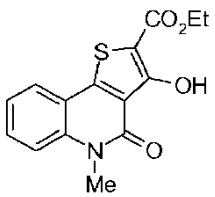


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 80 (58,0 g, 0,235 mol) y oxicloruro de fósforo (33 mL, 0,35 mol) a 110 ºC durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se agregó agua helada y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución de hidróxido de sodio 1N (3 veces) y agua, y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (47,7 g, 76 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73 (3H, s), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,35 (1H, ddd, J = 8,7, 7,1, 1,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 8,7, 7,1, 1,4 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 82

Producción de 3-hidroxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo



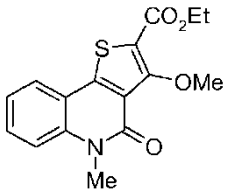
Una solución al 20 % (23,2 g, 68 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (70 mL), se agregó tioglicolato de etilo (9,0 mL, 82 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a esta mezcla el compuesto del Ejemplo de referencia 81 (9,04 g, 34,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (40 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica

combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de THF-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (9,12 g, 88 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,34 (1H, ddd, J = 7,9, 7,2, 0,8 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, ddd, J = 8,6, 7,2, 1,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,9, 1,4 Hz), 10,76 (1H, s).

Ejemplo de referencia 83

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

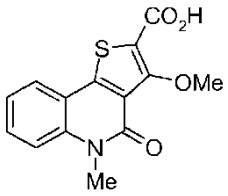


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (3,04 g, 10,0 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó DBU (1,65 mL, 11 mmol), y se agregó yodometano (0,81 mL, 13 mmol) a la solución obtenida con enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, se agregó agua y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración. Esto se disolvió en etanol mediante calentamiento, se trató con carbono activado, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió el acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución de hidróxido de sodio 0,5N y agua, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó adicionalmente con agua dos veces y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de etanol-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 48 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (3H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 8,7, 7,3, 1,5 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 84

Producción de ácido 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico



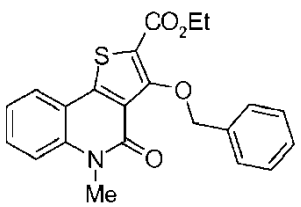
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 83 (1,90 g, 5,99 mmol) en THF (20 mL) y etanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 5N (2,4 mL, 12 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (13 mL), y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, y se recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (1,14 g, 66 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,66 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,95 (3H, s), 7,30-7,37 (1H, m), 7,58-7,71 (2H, m), 7,94-8,00 (1H, m).

Ejemplo de referencia 85

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo



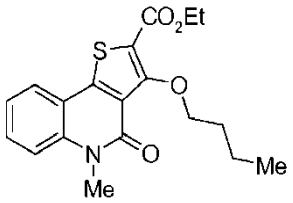
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó DBU (0,592 mL, 3,96 mmol), y se agregó bromuro de bencilo (0,510 mL, 4,29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de hidróxido de sodio 0,5N y agua, se filtró a través de Celite (nombre

comercial), se lavó adicionalmente con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para proporcionar el compuesto del título (980 mg, 75 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,24-7,44 (5H, m), 7,59 (1H, ddd, J = 8,6, 7,1, 1,4 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 86

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

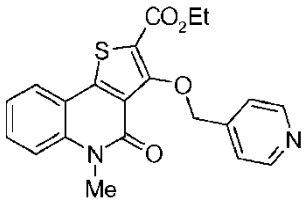


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó DBU (0,592 mL, 3,96 mmol), y se agregó 1-yodobutano (0,488 mL, 4,29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N y agua, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó adicionalmente con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 89 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,66 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,27 (1H, ddd, J = 8,0, 7,1, 0,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 8,6, 7,1, 1,4 Hz), 7,81-7,86 (1H, m).

Ejemplo de referencia 87

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

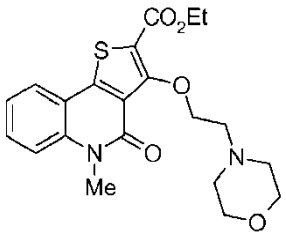


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (1,18 mL, 7,89 mmol), y se agregó clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (704 mg, 4,29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a 45 ºC durante 2 horas, y a 60 ºC durante 18 horas. Se agregó DBU (1,18 mL, 7,89 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (704 mg, 4,29 mmol), y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 10 horas. Se agregó cloroformo y agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (678 mg, 53 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,77 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,36 (2H, s), 7,27-7,34 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58-7,65 (3H, m), 7,86 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,61-8,65 (2H, m).

Ejemplo de referencia 88

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

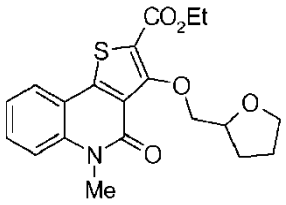


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (1,18 mL, 7,89 mmol), y se agregó clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolino (798 mg, 4,29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó a la mezcla de reacción cloroformo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 85 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (4H, br t, J = 4,7 Hz), 2,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,72 (4H, br t, J = 4,7 Hz), 3,74 (3H, s), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 8,5, 7,2, 1,5 Hz), 7,81-7,86 (1H, m).

Ejemplo de referencia 89

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

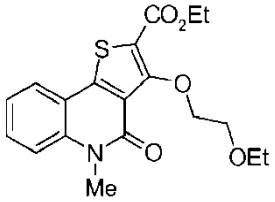


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (0,740 mL, 4,95 mmol), y se agregó 2-(bromometil)tetrahidrofurano (contenido 90 %) (0,617 mL, 4,9 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a 40 ºC durante 19 horas y a 80 ºC durante 23 horas, se agregó DBU (0,740 mL, 4,95 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (contenido 90 %) (0,617 mL, 4,9 mmol), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 66 horas. Se agregó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/17 - 2/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (821 mg, 64 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,84-2,19 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,76-3,85 (1H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 4,22-4,49 (5H, m), 7,27 (1H, ddd, J = 8,0, 7,1, 1,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 8,6, 7,1, 1,4 Hz), 7,81-7,86 (1H, m).

Ejemplo de referencia 90

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

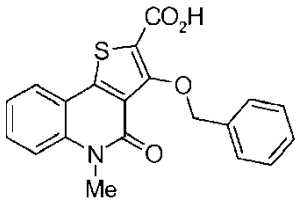


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 82 (1,00 g, 3,30 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (1,48 mL, 9,90 mmol), y se agregó 1-bromo-2-etoxietano (1,12 mL, 9,93 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a 60 ºC durante 24 horas. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó adicionalmente con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (986 mg, 80 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,59 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,74 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 8,5, 7,2, 1,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 91

Producción de ácido 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

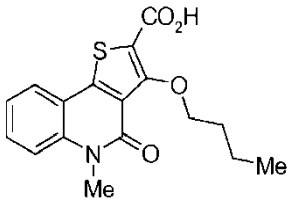


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 85 (867 mg, 2,20 mmol) en THF (7 mL) y etanol (7 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0,88 mL, 4,4 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (5,0 mL), y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (665 mg, 83 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,69 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,30-7,41 (4H, m), 7,57-7,72 (4H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 13,31 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 92

Producción de ácido 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

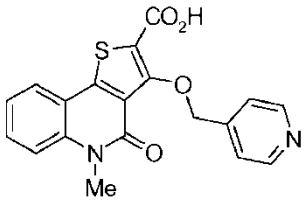


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 86 (923 mg, 2,57 mmol) en THF (7 mL) y etanol (7 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1,0 mL, 5,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (6,0 mL), y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (872 mg, cuant.).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,41-1,55 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,54-7,70 (2H, m), 7,91-7,98 (1H, m), 13,21 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 93

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

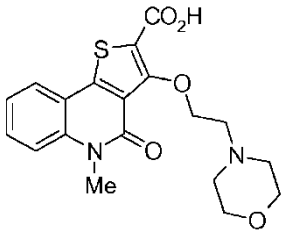


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 87 (723 mg, 1,83 mmol) en THF (6 mL) y etanol (6 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0,74 mL, 3,7 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (3,7 mL) y la mezcla se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (424 mg, 63 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,67 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,32-7,38 (1H, m), 7,59-7,72 (4H, m), 7,98 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,59 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 94

Producción de ácido 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

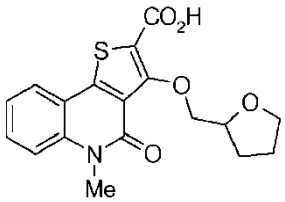


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 88 (832 mg, 2,00 mmol) en THF (7 mL) y etanol (7 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0,80 mL, 4,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (4,0 mL) y la mezcla se diluyó con agua, y se concentró a presión reducida. Se agregó metanol al residuo y la mezcla se concentró a presión reducida y se recristalizó a partir de agua-metanol para proporcionar el compuesto del título (477 mg, 61 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,00-3,20 (6H, m), 3,67 (3H, s), 3,84 (4H, br t, J = 4,4 Hz), 4,53 (2H, br t, J = 5,0 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 8,0, 6,3, 1,8 Hz), 7,55-7,67 (2H, m), 7,88-7,91 (1H, m).

Ejemplo de referencia 95

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

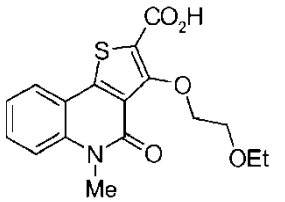


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 89 (728 mg, 1,88 mmol) en THF (6 mL) y etanol (6 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0,76 mL, 3,8 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (3,8 mL) y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (659 mg, 97 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,73-2,04 (4H, m), 3,56-3,78 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,02-4,10 (1H, m), 4,19-4,30 (2H, m), 7,29-7,37 (1H, m), 7,57-7,71 (2H, m), 7,92-7,99 (1H, m), 13,20 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 96

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

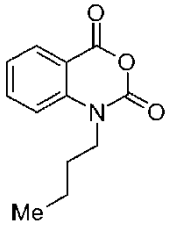


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 90 (826 mg, 2,20 mmol) en THF (7 mL) y etanol (7 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0,88 mL, 4,4 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (4,4 mL, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (719 mg, 94 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,03 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,44 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,66 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,33 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,58-7,71 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 13,21 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 97

Producción de 1-butil-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona

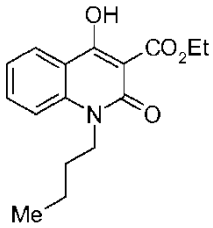


A una solución de anhídrido isatoico (8,16 g, 50,0 mmol) en DMF (100 mL) se agregó hidruro de sodio (66 % en aceite, 2,00 g, 55 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla obtenida 1-yodobutano (8,5 mL, 75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se agregó agua helada a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó dos veces la capa orgánica combinada con agua y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,5 g), que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (2H, sext, J = 7,4 Hz), 1,69-1,81 (2H, m), 4,02-4,10 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,75 (1H, ddd, J = 8,6, 7,4, 1,7 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 98

Producción de 1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

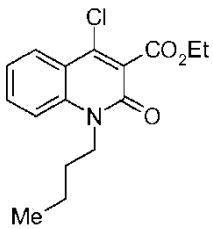


A una solución de malonato de dietilo (12,0 g, 74,9 mmol) en DMF (70 mL) se agregó hidruro de sodio (66 % en aceite, 2,00 g, 55 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se agregó por goteo una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 97 (10,5 g) en DMF (20 mL) a la mezcla obtenida, y la mezcla se agitó a 120 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua helada al residuo y la capa acuosa obtenida se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó levemente con ácido clorhídrico 5 N (12 mL) con enfriamiento con hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/9 - 1/2) para proporcionar el compuesto del título (9,96 g, 69 %, 2 etapas) como un sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,482 (2H, sext, J = 7,4 Hz), 1,485 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,64-1,76 (2H, m), 4,17-4,26 (2H, m), 4,50 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, ddd, J = 8,6, 7,4, 1,6 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 14,20 (1H, s).

Ejemplo de referencia 99

Producción de 1-butil-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

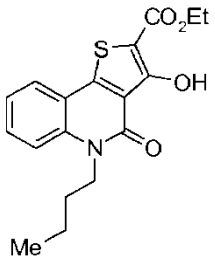


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 98 (9,73 g, 33,6 mmol) y oxicloruro de fósforo (4,7 mL, 50 mmol) a 110 ºC durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se agregó agua helada y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua (dos veces), y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/9 - 1/3), y se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado, y se lavaron con solución de hidróxido de sodio 1N y agua (dos veces). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (6,07 g, 59 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42-1,56 (2H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 4,23-4,31 (2H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,33 (1H, ddd, J = 8,1, 7,2, 0,9 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,66 (1H, ddd, J = 8,7, 7,2, 1,4 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 100

Producción de 5-butil-3-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

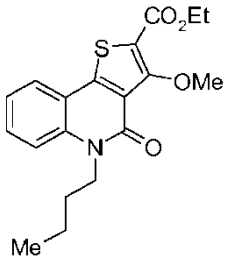


Una solución al 20 % (16,0 g, 47 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (45 mL), se agregó tioglicolato de etilo (6,2 mL, 55 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a esta mezcla el compuesto del Ejemplo de referencia 99 (7,21 g, 23,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (25 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (6,44 g, 80 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,58 (2H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 4,29-4,36 (2H, m), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,32 (1H, ddd, J = 8,0, 7,2, 0,9 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,61 (1H, ddd, J = 8,6, 7,3, 1,6 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 10,81 (1H, s).

Ejemplo de referencia 101

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

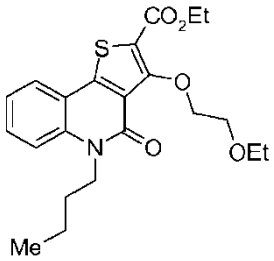


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 100 (3,11 g, 9,00 mmol) en DMF (30 mL) se le agregó DBU (1,62 mL, 10,8 mmol), y se agregó yodometano (1,12 mL, 18,0 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5N y agua, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó adicionalmente con agua dos veces y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,03 g, 32 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,60 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,69-1,81 (2H, m), 4,14 (3H, s), 4,28-4,36 (2H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, ddd, J = 8,5, 7,1, 1,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 102

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

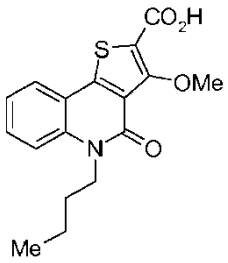


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 100 (1,14 g, 3,30 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó DBU (1,48 mL, 9,90 mmol), y se agregó 1-bromo-2-etoxietano (1,12 mL, 9,93 mmol) a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a 60 ºC durante 30 horas y se agregó agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N y agua, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2) para proporcionar el compuesto del título (1,28 g, 93 %) como un sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43-1,57 (2H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 3,58 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,92 (2H, dd, J = 5,6, 4,7 Hz), 4,30 (2H, br t, J = 7,8 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,47 (2H, t, J = 5,1 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, ddd, J = 8,5, 7,1, 1,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz).

Ejemplo de referencia 103

Producción de ácido 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

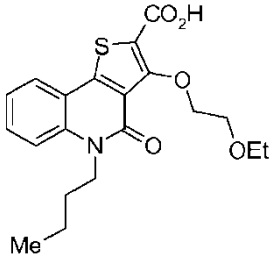


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 101 (1,81 g, 5,04 mmol) en THF (15 mL) y etanol (15 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (2,0 mL, 10 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó ácido clorhídrico 1N (15 mL) y acetato de etilo, y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar un sólido. Se separó el filtrado y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. Se combinaron el residuo y el sólido obtenidos anteriormente, y la mezcla se recristalizó a partir de metanol-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 86 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (2H, sext, J = 7,3 Hz), 1,56-1,68 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,60-7,71 (2H, m), 7,95-8,00 (1H, m).

Ejemplo de referencia 104

Producción de ácido 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico



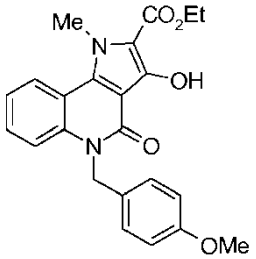
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 102 (1,16 g, 2,78 mmol) en THF (9 mL) y etanol (9 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (1,12 mL, 5,6 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (4,48 mL, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo

dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (965 mg, 89 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (2H, sext, J = 7,3 Hz), 1,56-1,68 (2H, m), 3,43 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,74 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,24-4,40 (2H, m), 4,30 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,59-7,71 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 13,20 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 105

Producción de 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

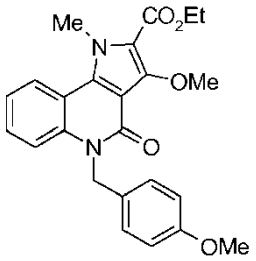


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 25, se obtuvo 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (14,7 g, 63 %) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 10 (19,2 g, 51,6 mmol). De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 26, se obtuvo el compuesto del título (10,35 g, 49 %) como un sólido blanco a partir de 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (14,73 g).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,69 (3H, s), 4,27 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,47 (2H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,48 (2H, d, J = 3,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,10 (1H, s).

Ejemplo de referencia 106

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

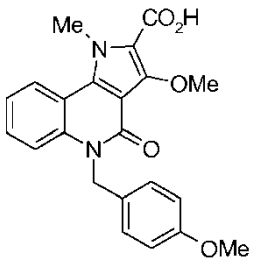


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (6,51 g, 61 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 105 (10,4 g, 25,5 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,69 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,26 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,51 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,47 (2H, d, J = 3,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 107

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

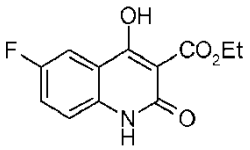


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 28, el compuesto del título (5,67 g, 96 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 106 (6,50 g, 15,5 mmol). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,70 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,28

(3H, s), 5,51 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 3,9 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,90 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 110

Producción de 6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

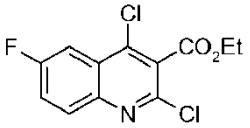


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 1, el compuesto del título (8,60 g, 56 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 2-amino-5-fluorobenzoato de etilo (10,3 g, 61,0 mmol) malonato de dietilo (9,2 mL, 61,0 mmol), una solución al 20 % (21,0 g, 61,0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (70 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,52 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,20-7,29 (1H, m), 7,31-7,42 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 11,02 (1H, br s), 14,31 (1H, s).

Ejemplo de referencia 111

Producción de 2,4-dicloro-6-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo

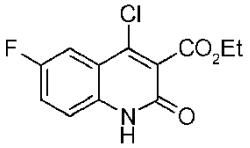


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 2, el compuesto del título (2,2 g, 96 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 110 (2,0 g, 7,8 mmol) y oxicloruro de fósforo (9,0 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,54-7,68 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J = 9,1, 2,8 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz).

Ejemplo de referencia 112

Producción de 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

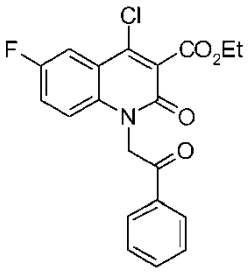


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 3, el compuesto del título (1,6 g, 79 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 111 (2,2 g, 7,5 mmol), acetato de sodio (615 mg, 7,5 mmol) y ácido acético (20 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,40-1,51 (3H, m), 4,46-4,57 (2H, m), 7,36-7,46 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 12,36 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 113

Producción de 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

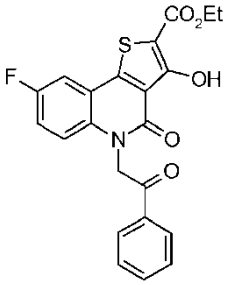


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (1,3 g, 57 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 112 (1,6 g, 5,9 mmol), hidruro de sodio (60 % en aceite, 248 mg, 6,2 mmol), bromuro de fenacilo (1,3 g, 6,5 mmol) y DMF (20 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,47 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,79 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 9,3, 4,2 Hz), 7,27-7,38 (1H, m), 7,49-7,61 (2H, m), 7,63-7,73 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J = 9,1, 2,8 Hz), 8,02-8,12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 114

Producción de 8-fluoro-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

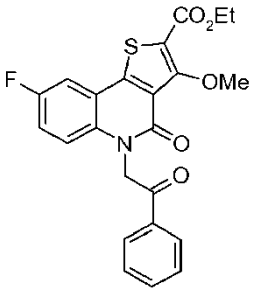


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (1,3 g, 94 %) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 113 (1,3 g, 3,3 mmol), una solución al 20 % (2,3 g, 6,7 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (0,97 g, 8,0 mmol) y etanol (14 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,02 (2H, s), 7,47-7,58 (1H, m), 7,59-7,70 (3H, m), 7,72-7,82 (1H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 8,11-8,21 (2H, m), 10,52 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 115

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

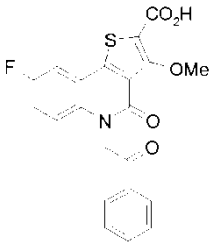


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 6, el compuesto del título (880 mg, 65 %) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 114 (1,3 g, 3,1 mmol), yodometano (0,31 mL, 5,0 mmol), DBU (0,75 mL, 5,0 mmol) y DMF (40 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43 (3H, t, J = 7,5 Hz), 4,12 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,84 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 9,3, 4,2 Hz), 7,16-7,25 (1H, m), 7,49-7,60 (3H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,03-8,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 116

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

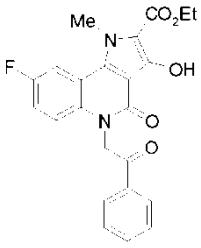


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (602 mg, 73 %) se obtuvo como un sólido marrón claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 115 (880 mg, 2,0 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (5,7 mL), etanol (32 mL) y THF (9,1 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,92 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,39-7,60 (2H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 7,72-7,81 (1H, m), 7,91-8,01 (1H, m), 8,12-8,23 (2H, m).

Ejemplo de referencia 117

Producción de 8-fluoro-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

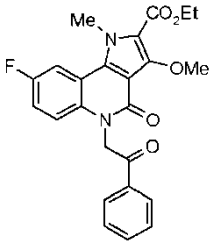


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 25, el compuesto del título (4,1 g, 83 %) se obtuvo como un sólido marrón claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 113 (4,6 g, 12 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (4,5 g, 30 mmol), trietilamina (6,0 mL, 43 mmol), etanol (35 mL), una solución al 20 % (3,4 g, 9,9 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (35 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,33 (3H, t, J = 8,9 Hz), 4,26-4,42 (5H, m), 5,94 (2H, s), 7,33-7,50 (2H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 8,03-8,23 (3H, m), 9,01 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 118

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxilato de etilo

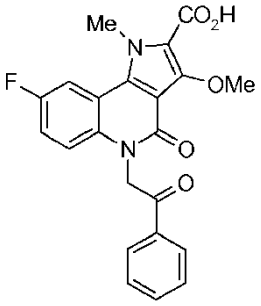


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 117 (3,4 g, 8,0 mmol), ácido dimetilsulfúrico (1,1 mL, 12 mmol), y DBU (2,4 mL, 16 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido dimetilsulfúrico (1,1 mL, 12 mmol) y DBU (2,4 mL, 16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó adicionalmente ácido dimetilsulfúrico (0,75 mL, 8.0 mmol) y DBU (1,8 mL, 11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 80 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,88 (3H, s), 4,21-4,42 (5H, m), 5,96 (2H, s), 7,28-7,51 (2H, m), 7,55-7,69 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,98-8,39 (3H, m).

Ejemplo de referencia 119

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

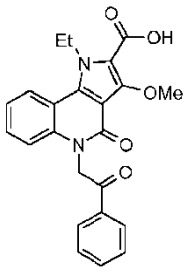


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (2,4 g, 90 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 118 (2,8 g, 6,4 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,85 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,95 (2H, s), 7,19-7,49 (2H, m), 7,53-7,69 (2H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 7,97-8,26 (3H, m).

Ejemplo de referencia 120

Producción de ácido 1-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico

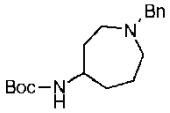


Se calentó a reflujo una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (1,0 g, 2,7 mmol), clorhidrato de éster etílico de N-etilglicina (499 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (3,8 mL, 27 mmol) en 1-butanol (10 mL) durante 6 horas. Se agregó clorhidrato de éster etílico de N-etilglicina (499 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. Se agregó clorhidrato de éster etílico de N-etilglicina (499 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (0,41 mL, 3,0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, y se agregó clorhidrato de éster etílico de N-etilglicina (499 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (0,41 mL, 3,0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó a presión reducida. Se agitó una mezcla del sólido obtenido, una solución al 20 % (777 mg, 2,3 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (150 mL) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó una solución al 20 % (777 mg, 2,3 mmol) de etóxido de sodio en etanol, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 5N y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, se secó a presión reducida y se recristalizó a partir de DMF-dietiléter. A una solución del sólido obtenido y DBU (0,19 mL, 1,3 mmol) en DMF (8,0 mL) se le agregó ácido dimetilsulfúrico (0,092 mL, 0,97 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó además DBU (0,19 mL, 1,3 mmol) y ácido dimetilsulfúrico (0,092 mL, 0,97 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, el sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida. Se agitó una solución mixta del sólido obtenido y solución de hidróxido de sodio 8N (1,4 mL) en THF (2,3 mL)-etanol (8,0 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó una solución de hidróxido de sodio 8 N (0,70 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregó además una solución de hidróxido de sodio 8 N (0,14 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se concentró a presión reducida, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 16 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,51 (3H, t, J = 6,5 Hz), 3,86 (3H, s), 4,85 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,97 (2H, s), 7,27-7,43 (2H, m), 7,44-7,54 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 7,71-7,83 (1H, m), 8,01-8,45 (3H, m), 12,89 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 121

Producción de (1-bencilazepan-4-il)carbamato de terc-butilo

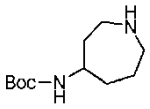


A una solución de 1-bencilazepan-4-amina (400 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (0,82 mL, 5,9 mmol) en THF (5,0 mL) se le agregó dicarbonato de di-terc-butilo (591 mg, 2,7 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 10/90 - 100/0) para proporcionar el compuesto del título (447 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,45 (9H, s), 1,53-1,77 (5H, m), 1,78-1,93 (1H, m), 2,37-2,58 (2H, m), 2,61-2,83 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,73-4,00 (1H, m), 4,92-5,27 (1H, m), 7,07-7,44 (5H, m).

Ejemplo de referencia 122

Producción de azepan-4-ilcarbamato de terc-butilo

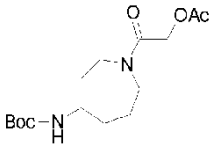


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 121 (447 mg, 1,5 mmol) y paladio-carbono (65 mg) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 4,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración el paladio-carbono, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), se agregó paladio-carbono (120 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración el paladio-carbono, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (315 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,34-1,76 (13H, m), 1,78-2,07 (2H, m), 2,39-2,70 (1H, m), 2,71-3,04 (4H, m), 3,66-3,94 (1H, m), 4,60-5,01 (1H, m).

Ejemplo de referencia 123

Producción de acetato de 2-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]azepan-1-il}-2-oxoetilo

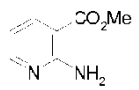


De la misma forma que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (220 mg, 96 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 122 (157 mg, 0,73 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,37-1,55 (11H, m), 1,61-2,00 (4H, m), 2,07-2,23 (4H, m), 3,21-3,77 (4H, m), 4,35-4,59 (1H, m), 4,59-4,81 (2H, m).

Ejemplo de referencia 124

Producción de 2-aminopiridin-3-carboxilato de metilo

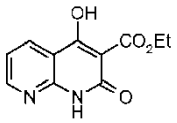


A una solución de ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico (4,3 g, 31 mmol) en metanol (62 mL) se le agregó por goteo ácido sulfúrico (31 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 15 horas y se neutralizó con bicarbonato de sodio con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinaron y se lavaron con salmuera. El extracto se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 90 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:3,89 (3H, s), 6,38 (2H, br s), 6,63 (1H, dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7,7, 1,9 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 4,7, 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 125

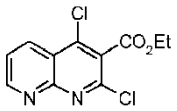
Producción de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo



De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 1, el compuesto del título (2,6 g, 53 %) se obtuvo como un sólido rojo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 124 (3,1 g, 21 mmol). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9, 4,7 Hz), 8,22-8,38 (1H, m), 8,60 (1H, dd, J = 4,6, 1,8 Hz), 11,86 (1H, s), 13,29 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 126

Producción de 2,4-dicloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

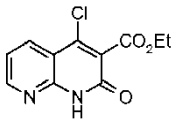


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 2, el compuesto del título (2,3 g, 77 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 125 (2,6 g, 11 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,56 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,4, 4,2 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 9,21 (1H, dd, J = 4,2, 1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 127

Producción de 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

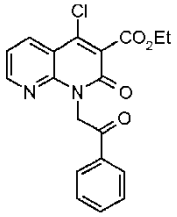


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 3, el compuesto del título (1,5 g, 71 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 126 (2,2 g, 8,3 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,1, 4,7 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 12,88 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 128

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo

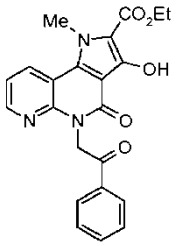


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (1,1 g, 51 %) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 127 (1,5 g, 5,7 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,98 (2H, s), 7,27-7,33 (1H, m), 7,48-7,58 (2H, m), 7,59-7,69 (1H, m), 8,02-8,12 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 129

Producción de 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato de etilo

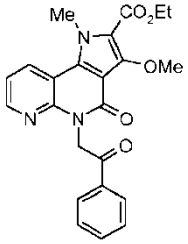


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 33, el compuesto del título (653 mg, 55 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 128 (1,1 g, 2,9 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,36 (3H, s), 4,46 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,00 (2H, s), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 4,7 Hz), 7,45-7,58 (2H, m), 7,58-7,69 (1H, m), 8,02-8,15 (2H, m), 8,33-8,51 (2H, m), 8,70 (1H, s).

Ejemplo de referencia 130

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato de etilo

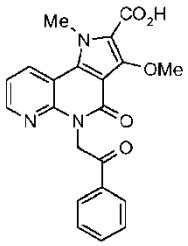


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 115, el compuesto del título (420 mg, 79 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 129 (512 mg, 1,3 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,24-4,44 (5H, m), 5,97 (2H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,1, 4,5 Hz), 7,55-7,69 (2H, m), 7,68-7,82 (1H, m), 8,06-8,24 (2H, m), 8,46 (1H, dd, J = 4,6, 1,4 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 131

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxílico

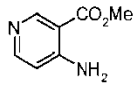


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (264 mg, 75 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 130 (380 mg, 0,91 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,90 (3H, s), 4,32 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 8,1, 4,7 Hz), 7,54-7,68 (2H, m), 7,69-7,81 (1H, m), 8,03-8,27 (2H, m), 8,33-8,56 (1H, m), 8,75 (1H, d, J = 7,2 Hz), 13,04 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 132

Producción de 4-aminopiridina-3-carboxilato de metilo

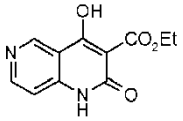


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 124, el compuesto del título (4,9 g, 89 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (5,0 g, 36 mmol), ácido sulfúrico (36 mL) y metanol (72 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:3,91 (3H, s), 6,20 (2H, br s), 6,51 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 133

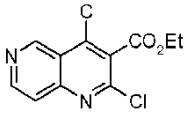
Producción de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo



De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 1, el compuesto del título (3,5 g, 49 %) se obtuvo como un polvo amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 132 (4,7 g, 31 mmol). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,92-9,09 (1H, m), 11,66 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 134

Producción de 2,4-dicloro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

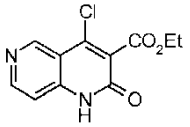


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 2, el compuesto del título (2,7 g, 66 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 133 (3,5 g, 15 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,56 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 5,9, 0,8 Hz), 8,92 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,66 (1H, d, J = 0,9 Hz).

Ejemplo de referencia 135

Producción de 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

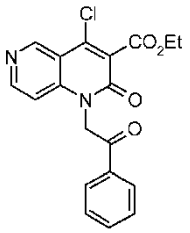


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 3, el compuesto del título (733 mg, 30 %) se obtuvo como un sólido marrón claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 134 (2,6 g, 9,7 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,7 Hz), 9,06 (1H, s), 12,72 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 136

Producción de 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo

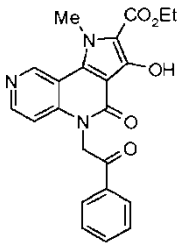


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (344 mg, 33 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 135 (710 mg, 2,8 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,73 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,49-7,63 (2H, m), 7,64-7,79 (1H, m), 7,95-8,19 (2H, m), 8,64 (1H, br s), 9,30 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 137

Producción de 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,6]naftiridin-2-carboxilato de etilo

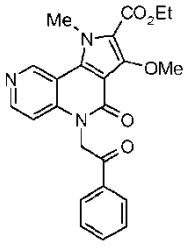


Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 136 (574 mg, 1,6 mmol), clorhidrato de éster etílico de sarcosina (286 mg, 1,9 mmol), trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y etanol (29 mL) durante 2,5 horas. Se agregó adicionalmente clorhidrato de éster etílico de sarcosina (286 mg, 1,9 mmol) y trietilamina (0,43 mL, 3,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Se agregó clorhidrato de éster etílico de sarcosina (286 mg, 1,9 mmol) y trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 46 horas. Se agregó trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se agregó trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 64 horas. Se agregó adicionalmente trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se agregó adicionalmente trietilamina (0,65 mL, 4,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 20 % y se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, el sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida. El sólido se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo-hexano y hexano para proporcionar el compuesto del título (485 mg, 77 %) como un polvo marrón claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,27-4,43 (5H, m), 5,91 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,58-7,69 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 8,08-8,23 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,07 (1H, br s), 9,49 (1H, s).

Ejemplo de referencia 138

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,6]naftiridin-2-carboxilato de etilo

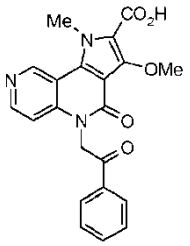


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 115, el compuesto del título (313 mg, 64 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 137 (471 mg, 1,2 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35 (3H, t, J = 6,0 Hz), 3,88 (3H, s), 4,28-4,40 (5H, m), 5,94 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,59-7,69 (2H, m), 7,72-7,82 (1H, m), 8,11-8,22 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,52 (1H, s).

Ejemplo de referencia 139

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,6]naftiridin-2-carboxílico

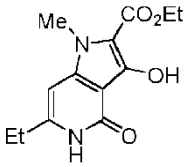


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, el compuesto del título (259 mg, 92 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 138 (301 mg, 0,72 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,87 (3H, s), 4,36 (3H, s), 5,94 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57-7,70 (2H, m), 7,71-7,83 (1H, m), 8,07-8,26 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,51 (1H, s), 13,01 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 140

Producción de 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

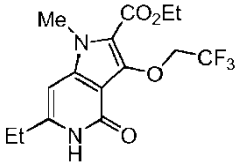


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 40, el compuesto del título (4,87 g, 85 %) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 38 (5,00 g, 21,8 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,39-2,49 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,25 (1H, s), 8,87 (1H, br s), 10,81 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 141

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

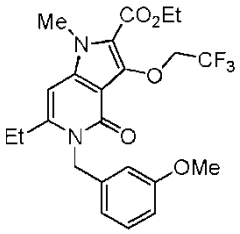


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 140 (200 mg, 0,757 mmol), carbonato de cesio (271 mg, 0,832 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,109 mL, 0,757 mmol), dimetilsulfóxido (2,0 mL) y DMF (2,0 mL) se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y éter diisopropílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (161 mg, 61 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,51-2,56 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,97 (2H, q, J = 9,3 Hz), 6,38 (1H, s), 11,06 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 142

Producción de 6-etil-5-(3-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo



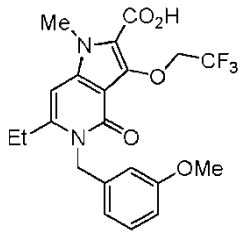
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (500 mg, 1,44 mmol), terc-butóxido de sodio (180 mg, 1,87 mmol), bromuro de litio (250 mg, 2,88 mmol), 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0,313 mL, 2,16 mmol), DME (8,0

mL) y DMF (2,0 mL) se agitó a 60 ºC durante 13 horas. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 3/97 - 70/30) para proporcionar el compuesto del título (508 mg, 76 %) como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,14-1,36 (6H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,89 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,28 (2H, br s), 6,44-6,67 (3H, m), 6,74-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 143

Producción de ácido 6-etil-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

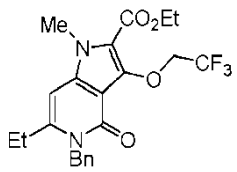


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (333 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 142 (508 mg, 1,09 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,87 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,30 (2H, br s), 6,43-6,67 (3H, m), 6,81 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 12,70 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 144

Producción de 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

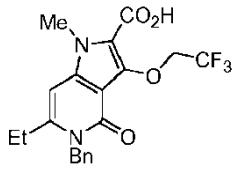


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (312 mg, 62 %) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y bromuro de bencilo (0,207 mL, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,89 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,34 (2H, br s), 6,54 (1H, s), 7,03-7,09 (2H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,28-7,36 (2H, m).

Ejemplo de referencia 145

Producción de ácido 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

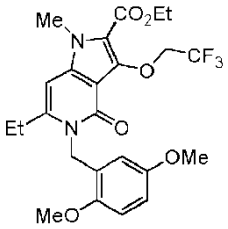


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (213 mg, 73 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 144 (312 mg, 0,715 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,87 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,34 (2H, br s), 6,52 (1H, s), 7,01-7,10 (2H, m), 7,17-7,39 (3H, m), 12,73 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 146

Producción de 5-(2,5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

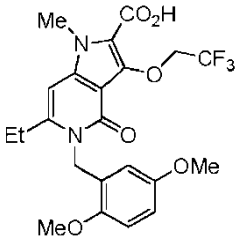


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (121 mg, 21 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y 2-(clorometil)-1,4-dimetoxibenceno (325 mg, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,53-2,61 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,87 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,19 (2H, br s), 5,93 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,58 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 147

Producción de ácido 5-(2,5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

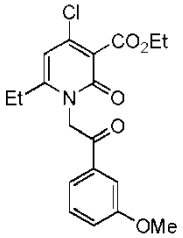


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (82,7 mg, 72 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 146 (121 mg, 0,244 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,52-2,60 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,85 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,19 (2H, br s), 5,92 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,56 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,74 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 148

Producción de 4-cloro-6-etil-1-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

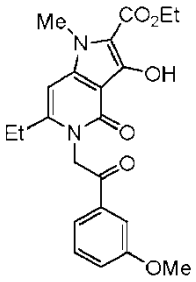


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (879 mg, 53 %) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 38 (1,00 g, 4,35 mmol) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (1,99 g, 8,71 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,60 (2H, s), 6,44 (1H, s), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48-7,59 (2H, m), 7,66-7,74 (1H, m).

Ejemplo de referencia 149

Producción de 6-etil-3-hidroxi-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-l-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

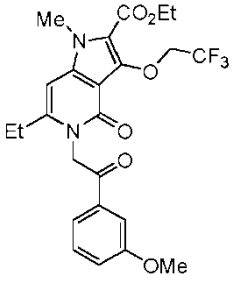


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 40, el compuesto del título (526 mg, 55 %) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 148 (879 mg, 2,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,52-2,61 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,54 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,26-7,36 (1H, m), 7,48-7,60 (2H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 8,89 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 150

Producción de 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

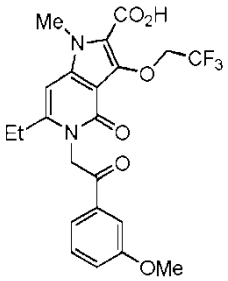


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 149 (470 mg, 1,14 mmol), carbonato de cesio (446 mg, 1,37 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,197 mL, 1,37 mmol) y DMF (4,7 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, éter diisopropílico y etanol, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (423 mg, 75 %) como un polvo verde.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,83-3,90 (6H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,83 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,61 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,27-7,34 (1H, m), 7,48-7,61 (2H, m), 7,68-7,76 (1H, m).

Ejemplo de referencia 151

Producción de ácido 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

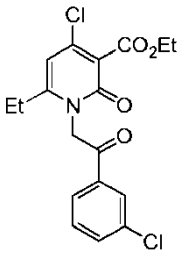


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (300 mg, 86 %) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 150 (370 mg, 0,748 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,58 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,83-3,91 (6H, m), 4,82 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,60 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,26-7,37 (1H, m), 7,47-7,62 (2H, m), 7,67-7,83 (1H, m), 12,70 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 152

Producción de 4-cloro-1-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

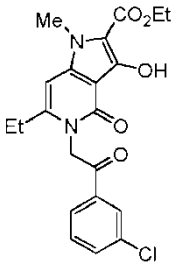


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (486 mg, 29 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 38 (1,50 g, 6,53 mmol) y 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (2,02 g, 8,65 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,61 (2H, s), 6,45 (1H, s), 7,59-7,70 (1H, m), 7,77-7,86 (1H, m), 8,00-8,07 (1H, m), 8,08-8,17 (1 H, m).

Ejemplo de referencia 153

Producción de 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

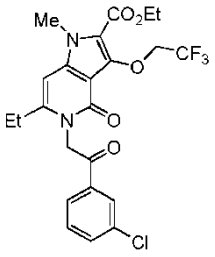


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 40, el compuesto del título (460 mg, 87 %) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 152 (486 mg, 1,27 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,44 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 7,80 (1H, ddd, J = 7,8, 2,0, 0,9 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 7,8, 0,9 Hz), 8,13 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 154

Producción de 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

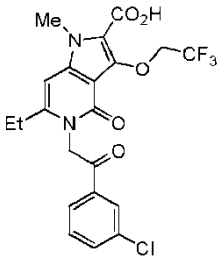


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 150, el compuesto del título (348 mg, 63 %) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 153 (460 mg, 1,10 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,83 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,61 (2H, s), 6,56 (1H, s), 7,61-7,69 (1H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 8,03-8,09 (1H, m), 8,14 (1H, t, J = 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 155

Producción de ácido 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

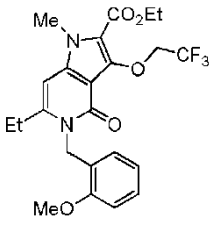


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (192 mg, 59 %) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 154 (348 mg, 0,698 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,81 (2H, q, J = 9,2 Hz), 5,60 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,58-7,71 (1H, m), 7,76-7,86 (1H, m), 8,00-8,10 (1H, m), 8,14 (1H, t, J = 1,7 Hz), 12,72 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 156

Producción de 6-etil-5-(2-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

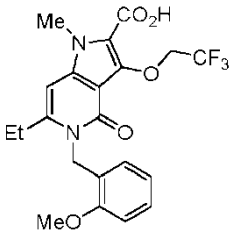


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (138 mg, 26 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y 1-(clorometil)-2-metoxibenceno (272 mg, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,53-2,61 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,86 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,22 (2H, br s), 6,41 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,82 (1H, td, J = 7,5, 0,9 Hz), 7,01-7,09 (1H, m), 7,18-7,28 (1H, m).

Ejemplo de referencia 157

Producción de ácido 6-etil-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

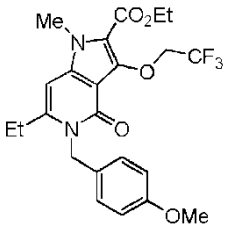


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (104 mg, 80 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 156 (138 mg, 0,296 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,53-2,60 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,84 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,22 (2H, br s), 6,40 (1H, dd, J = 7,5, 1,3 Hz), 6,55 (1H, s), 6,82 (1H, td, J = 7,5, 0,9 Hz), 7,00-7,11 (1H, m), 7,16-7,31 (1H, m), 12,72 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 158

Producción de 6-etil-5-(4-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

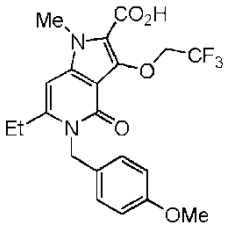


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (175 mg, 43 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (300 mg, 0,866 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,175 mL, 1,30 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,71 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,90 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,26 (2H, br s), 6,51 (1H, s), 6,82-6,92 (2H, m), 6,97-7,08 (2H, m).

Ejemplo de referencia 159

Producción de ácido 6-etil-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

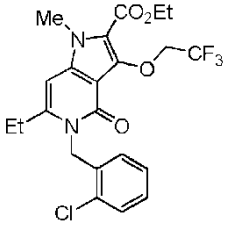


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (157 mg, 96 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 158 (175 mg, 0,375 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,71 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,88 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,26 (2H, br s), 6,49 (1H, s), 6,81-6,92 (2H, m), 6,96-7,09 (2H, m), 12,70 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 160

Producción de 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

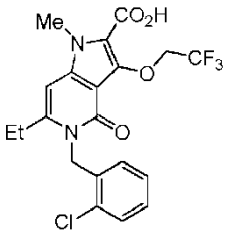


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (163 mg, 30 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (0,226 mL, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,53-2,62 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,86 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,32 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 6,62 (1H, s), 7,21-7,33 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz).

Ejemplo de referencia 161

Producción de ácido 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

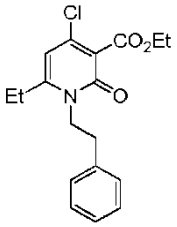


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (138 mg, 90 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 160 (163 mg, 0,346 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,52-2,62 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,83 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,32 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 6,60 (1H, s), 7,22-7,33 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 12,76 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 162

Producción de 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-feniletil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

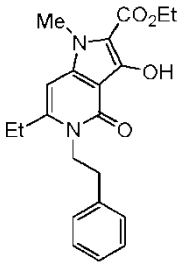


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (480 mg, 16 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 38 (2,00 g, 8,71 mmol) y (2-bromoetil)benceno (1,77 mL, 11,3 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,30 (1H, s), 7,19-7,28 (3H, m), 7,28-7,38 (2H, m).

Ejemplo de referencia 163

Producción de 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

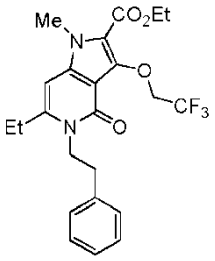


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 40, el compuesto del título (481 mg, 80 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 162 (480 mg, 1,44 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,80-2,94 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,01-4,16 (2H, m), 4,30 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,34 (1H, s), 7,11-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 164

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

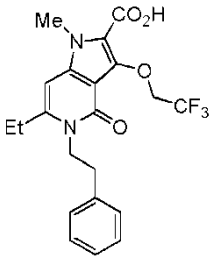


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 150, el compuesto del título (185 mg, 31 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 163 (482 mg, 1,31 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,67 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,10-4,20 (2H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,90 (2H, q, J = 9,3 Hz), 6,46 (1H, s), 7,15-7,38 (5H, m).

Ejemplo de referencia 165

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

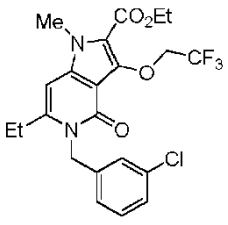


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (143 mg, 83 %) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 164 (185 mg, 0,411 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,66 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,81-2,94 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,30 (2H, m), 4,89 (2H, q, J = 9,3 Hz), 6,44 (1H, s), 7,09-7,48 (5H, m), 12,67 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 166

Producción de 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

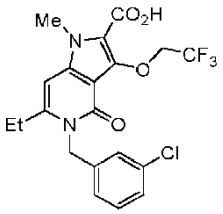


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (325 mg, 60 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y 1-cloro-3-(clorometil)benceno (357 mg, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,88 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,33 (2H, br s), 6,56 (1H, s), 6,96-7,05 (1H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,27-7,43 (2H, m).

Ejemplo de referencia 167

Producción de ácido 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

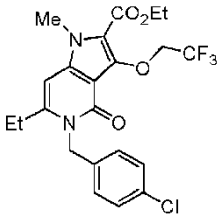


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (281 mg, 92 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 166 (325 mg, 0,690 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,85 (3H, s), 4,86 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,34 (2H, br s), 6,54 (1H, s), 6,95-7,05 (1H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,26-7,43 (2H, m), 12,74 (1H, s).

Ejemplo de referencia 168

Producción de 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

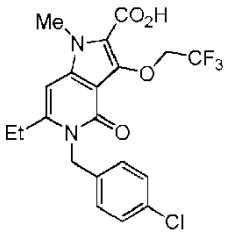


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 142, el compuesto del título (213 mg, 39 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 141 (400 mg, 1,16 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (357 mg, 1,74 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,88 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,32 (2H, br s), 6,55 (1H, s), 7,03-7,16 (2H, m), 7,66-7,43 (2H, m).

Ejemplo de referencia 169

Producción de ácido 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

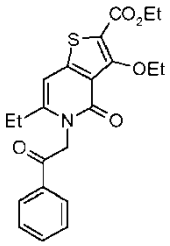


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 49, el compuesto del título (188 mg, 94 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 168 (213 mg, 0,452 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 4,86 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,32 (2H, br s), 6,53 (1H, s), 7,01-7,20 (2H, m), 7,28-7,49 (2H, m), 12,75 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 170

Producción de 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

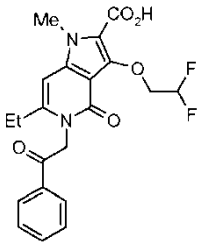


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 5, se obtuvo 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 39 (3,6 g, 10,3 mmol), tioglicolato de etilo (14,4 mL, 103 mmol) y trietilamina (2,3 mL, 20,6 mmol). El compuesto del título (900 mg, 47 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (1,8 g, 4,7 mmol) obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo de referencia 43.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,36 (6H, m), 2,61 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,65 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,79 (1H, m), 8,12 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 171

Producción de ácido 3(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

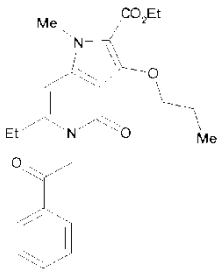


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 56, se obtuvo 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (500 mg, 1,31 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (336 mg, 1,57 mmol) y carbonato de cesio (554 mg, 1,70 mmol). El compuesto del título (314 mg, 83 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (400 mg, 0,90 mmol) obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo de referencia 59.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,58 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,40 (2H, td, J = 14,6, 1,2 Hz), 5,60 (2H, s), 6,26 (1H, tt, J = 55,0, 3,9 Hz), 6,77 (1H, s), 7,58-7,76 (3H, m), 8,12 (2H, d, J = 7,5 Hz), 12,50-12,70 (1H, br).

Ejemplo de referencia 172

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

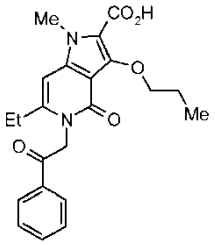


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 56, el compuesto del título (177 mg, 83 %) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (191 mg, 0,50 mmol), sulfato de dipropilo (364 mg, 2,0 mmol), carbonato de potasio (414 mg, 3,0 mmol) y acetona (20 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,01 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75-1,89 (2H, m), 2,51 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,21 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,59 (2 H, s), 6,19 (1 H, s), 7,47-7,56 (2 H, m), 7,59-7,67 (1 H, m), 8,02-8,09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 173

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

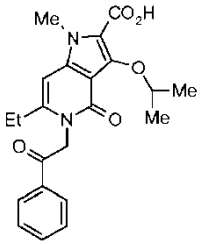


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 59, el compuesto del título (237 mg, 93 %) se obtuvo como un polvo amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 172 (274 mg, 0,65 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,91 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,70 (2H, m), 2,57 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,07 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 5,58 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 7,56-7,66 (2 H, m), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,07-8,16 (2H, m), 12,42 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 174

Producción de ácido 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

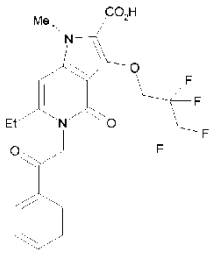


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 56, se obtuvo 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (291 mg, 46 %) como un polvo violeta claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (574 mg, 1,50 mmol), carbonato de potasio (1,04 g, 7,5 mmol) y sulfato de diisopropilo (1,37 g, 7,5 mmol). El compuesto del título (242 mg, 97 %) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (267 mg, 0,63 mmol) obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo de referencia 59.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,23 (9 H, m), 2,57 (2 H, q, J = 7,5 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,65-4,80 (1H, m), 5,58 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 7,56-7,66 (2 H, m), 7,69-7,78 (1 H, m), 8,07-8,16 (2H, m), 12,29 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 175

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



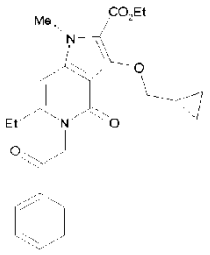
De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 150, se obtuvo 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (460 mg, 93 %) como un polvo gris a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (382 mg, 1,00 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-

tetrafluoropropilo (913 mg, 3,46 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1,20 mmol) y DMF (10 mL). El compuesto del título (310 mg, 95 %) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (348 mg, 0,70 mmol) obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo de referencia 59.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 2,58 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,70 (2H, t, J = 13,1 Hz), 5,62 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,73 (1H, tt, J = 52,6, 6,1 Hz), 7,56-7,66 (2H, m), 7,69-7,79 (1H, m), 8,07-8,17 (2H, m), 12,93 (1H, br s).

Ejemplo de referencia 176

Producción de 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

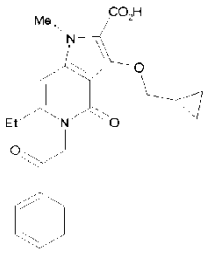


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 150, el compuesto del título (65 mg, 15 %) se obtuvo como un polvo amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 40 (382 mg, 1,00 mmol), carbonato de cesio (358 mg, 1,10 mmol), metanosulfonato de ciclopropilmetilo (750 mg, 5,00 mmol) y DMF (10 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,29-0,36 (2 H, m), 0,49-0,57 (2H, m), 1,24-1,37 (1H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,51 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,10 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,59 (2H, s), 6,19 (1H, s), 7,47-7,55 (2H, m), 7,59-7,67 (1H, m), 8,02-8,10 (2H, m) .

Ejemplo de referencia 177

Producción de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico

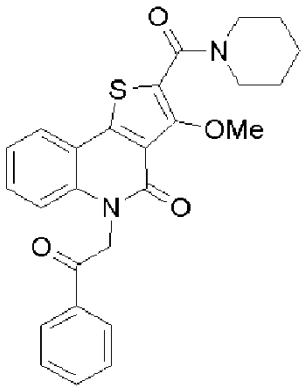


De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 59, el compuesto del título (112 mg, 83 %) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 176 (144 mg, 0,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,17-0,27 (2H, m), 0,39-0,48 (2H, m), 1,03-1,22 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,58 (2 H, s), 6,46 (1H, s), 7,56-7,65 (2H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m), 12,43 (1H, br s).

Ejemplo 1

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

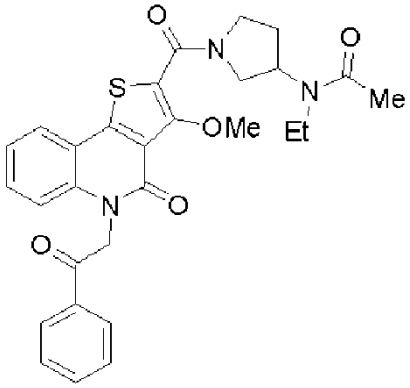


Una solución (0,10 M, 0,600 mL, 60 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 7 en DMF se diluyó con DMF (0,200 mL), y se agregó una solución (1,0 M, 0,063 mL, 63 µmol) de piperidina en DMF y una solución (0,50 M, 0,126 mL, 63 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separarla de la capa acuosa, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 31 %).

LC/MS 461 (M+H).

Ejemplo 2

Producción de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida

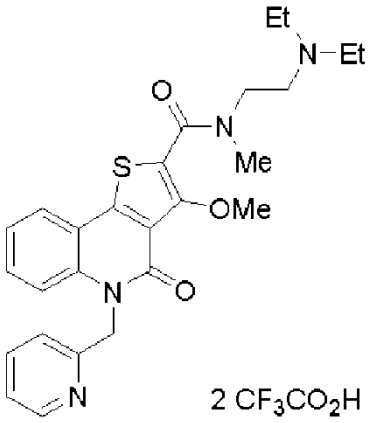


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 532 (M+H).

Ejemplo 3

Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

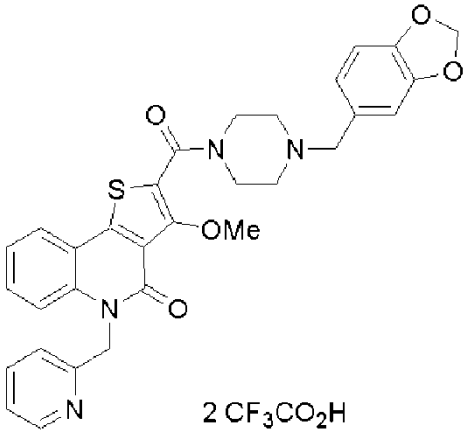


A una solución (0,12 M, 0,40 mL, 48 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 19 en DMF se agregó una solución (0,66 M, 0,10 mL, 63 µmol) de N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina en DMF y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separarla de la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (33,2 mg, 98 %).

LC/MS 479 (M+H).

Ejemplo 4

Producción de ditrifluoroacetato de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

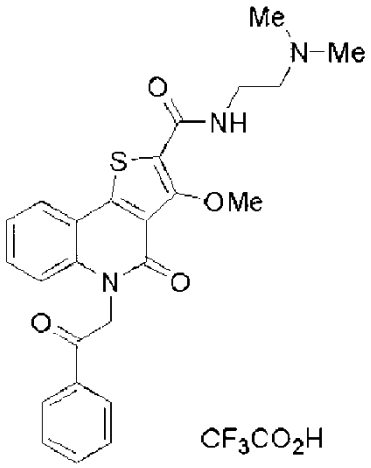


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/MS 569 (M+H).

Ejemplo 5

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

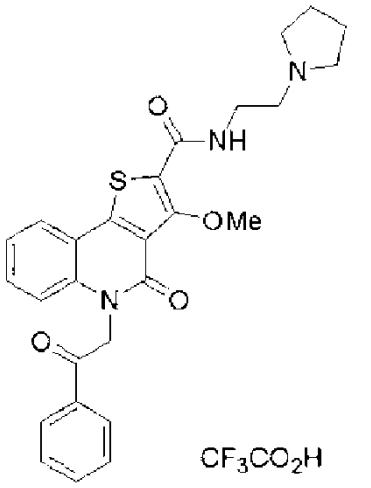


A una solución (0,15 M, 0,40 mL, 60 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 7 en DMF se agregó una solución (0,66 M, 0,10 mL, 63 µmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina en DMF y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separarla de la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (25,2 mg, 73 %).

LC/MS 464 (M+H).

Ejemplo 6

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

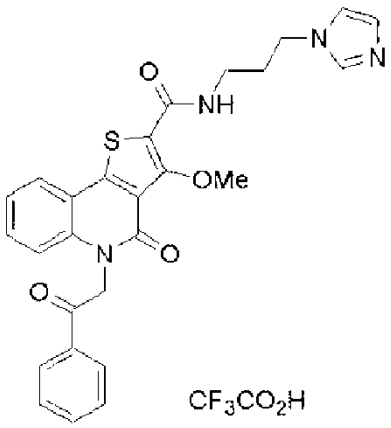


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/MS 490 (M+H).

Ejemplo 7

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

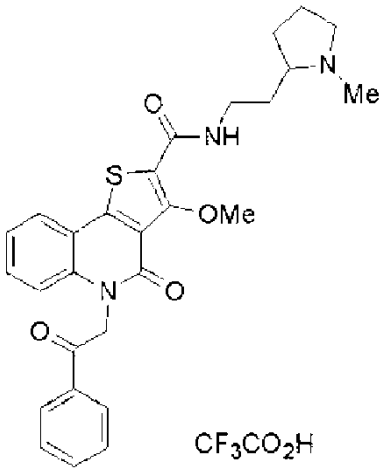


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 501 (M+H).

Ejemplo 8

Producción de trifluoroacetato 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



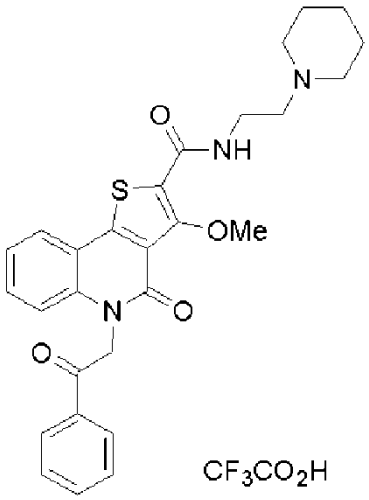
[0753]

De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/MS 504 (M+H).

Ejemplo 9

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

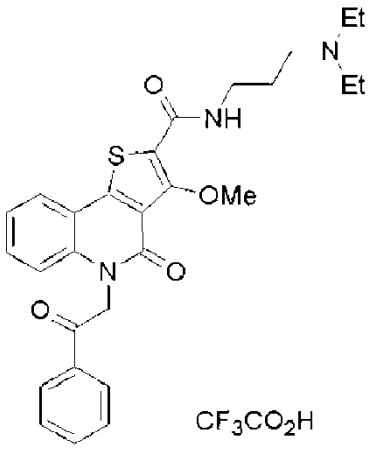


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/MS 504 (M+H).

Ejemplo 10

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

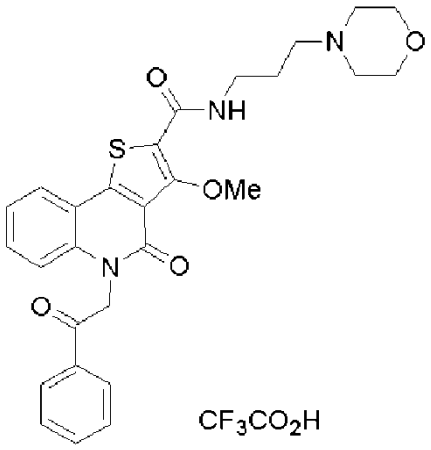


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 506 (M+H).

Ejemplo 11

Producción de trifluoroacetato 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

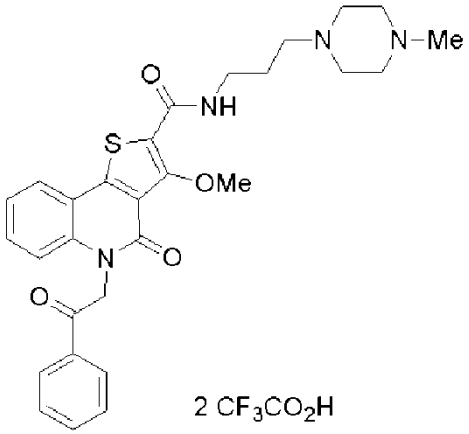


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/MS 520 (M+H).

Ejemplo 12

Producción de ditrifluoroacetato 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

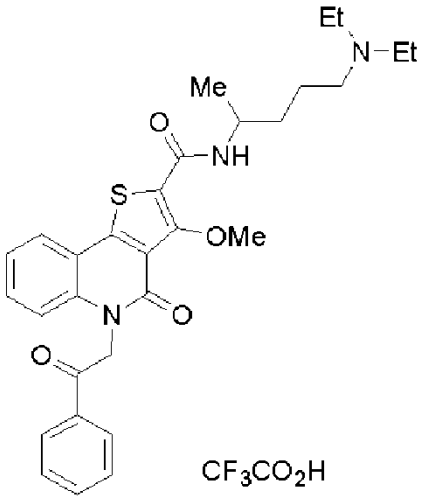


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 533 (M+H).

Ejemplo 13

Producción de trifluoroacetato de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

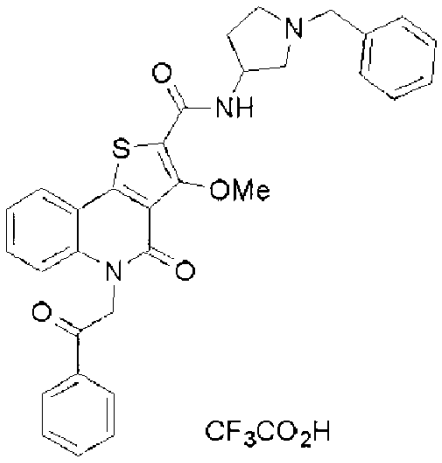


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/MS 534 (M+H).

Ejemplo 14

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

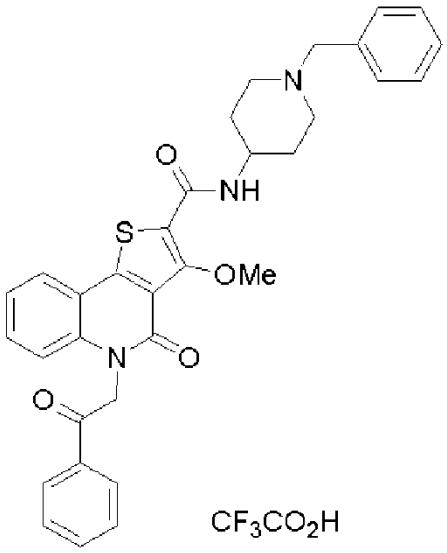


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 552 (M+H).

Ejemplo 15

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

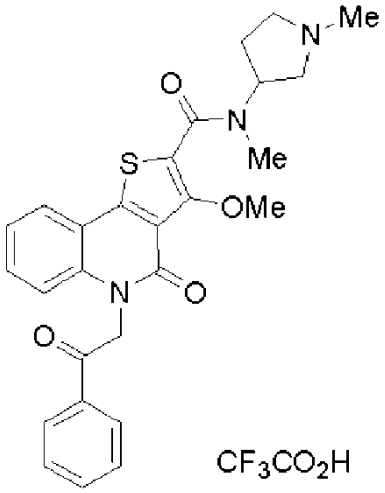


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/MS 566 (M+H).

Ejemplo 16

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

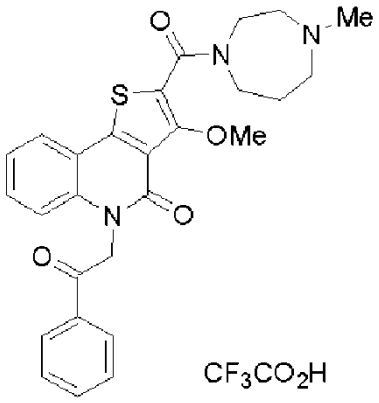


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 490 (M+H).

Ejemplo 17

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

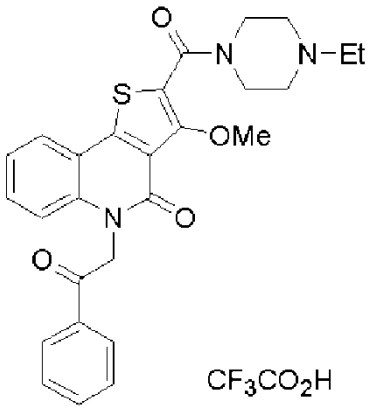


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/MS 490 (M+H).

Ejemplo 18

Producción de trifluoroacetato de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

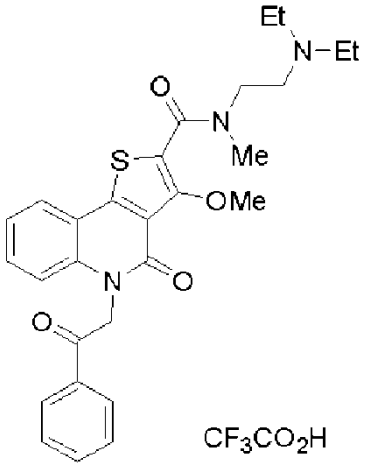


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-etilpiperazina.

LC/MS 490 (M+H).

Ejemplo 19

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

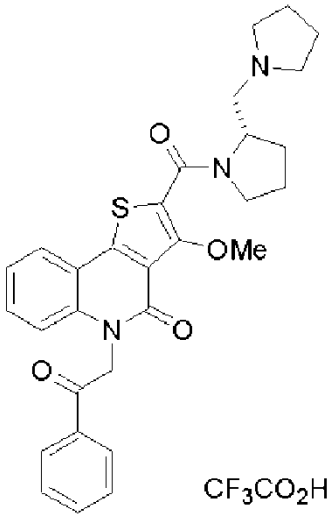


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 506 (M+H).

Ejemplo 20

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

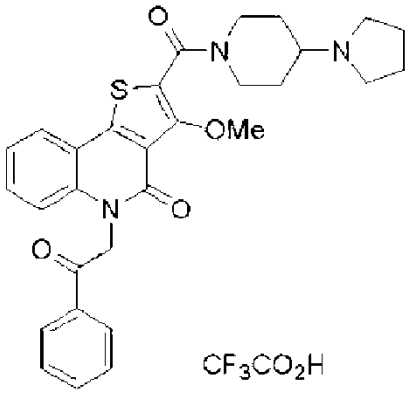


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/MS 530 (M+H).

Ejemplo 21

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

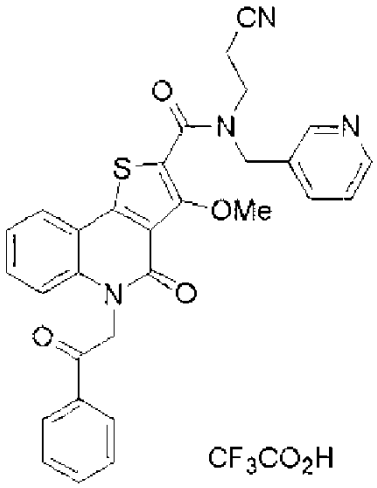


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/MS 530 (M+H).

Ejemplo 22

Producción de trifluoroacetato de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

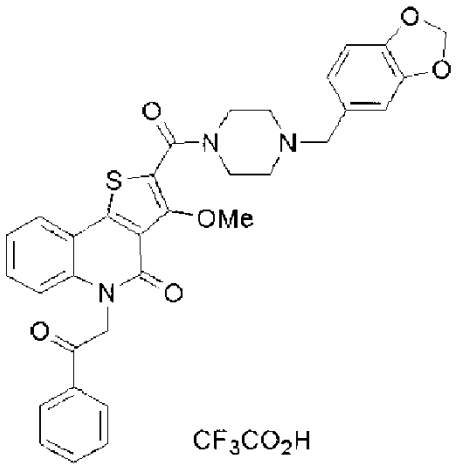


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/MS 537 (M+H).

Ejemplo 23

Producción de trifluoroacetato de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

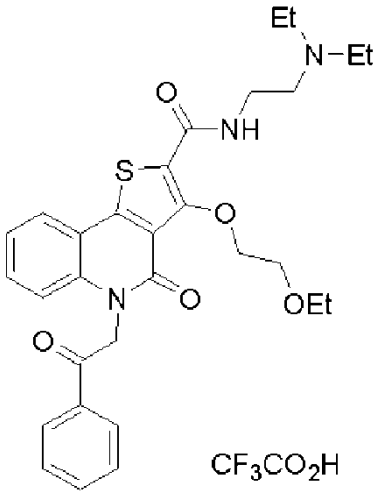


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/MS 596 (M+H).

Ejemplo 24

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

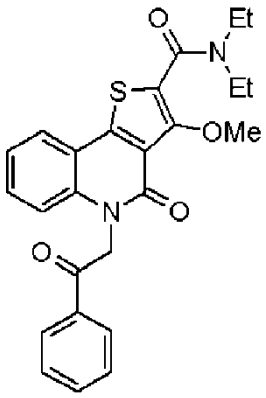


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 550 (M+H).

Ejemplo 25

Producción de N,N-dietil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

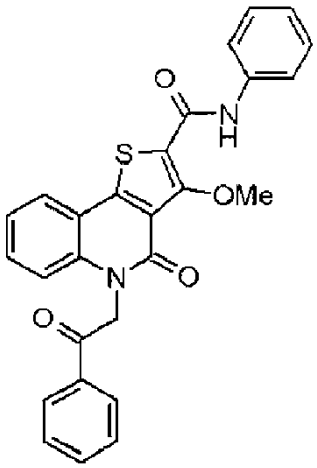


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (130 mg, 0,33 mmol), dietilamina (36 mg, 0,49 mmol) y HOBt (67 mg, 0,49 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó WSCD (94 mg, 0,49 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo), y el aceite obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 70 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15 (6H, t, J = 7,1 Hz), 3,39-3,50 (4H, m), 3,87 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,33 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, td, J = 8,7, 1,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 26

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

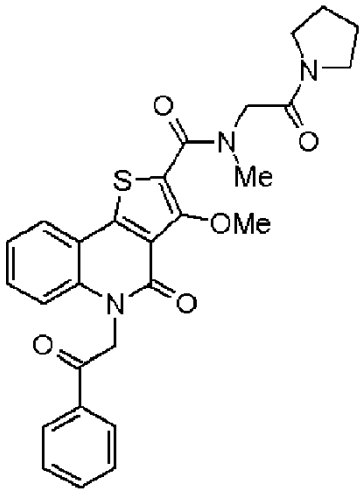


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 63 %) se obtuvo como cristales anaranjado claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y anilina (48 µL, 0,51 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:4,15 (3H, s), 6,02 (2H, s), 7,12-7,21 (1H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,56-7,70 (3H, m), 7,71-7,82 (3H, m), 8,09 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 8,14-8,24 (2H, m), 9,74 (1H, s).

Ejemplo 27

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



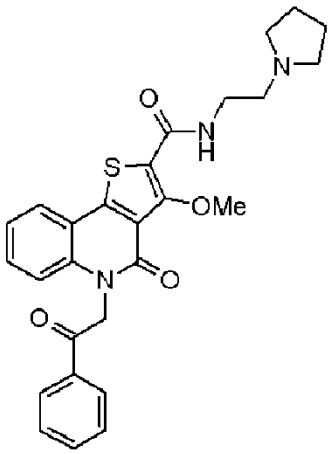
Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo 120 (400 mg, 0,81 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (10 mL) en THF (10 mL)-etanol (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se separó en acetato de etilo y salmuera saturada, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se combinó la fase orgánica, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (380 mg, 100 %) como un sólido blanco.

El compuesto del título (84 mg, 40 %) se obtuvo como cristales blancos a partir de la N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina obtenida de esta forma (190 mg, 0,41 mmol) y pirrolidina (44 mg, 0,61 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo 25.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,75-2,05 (4H, m), 3,20 (1H, s), 3,27 (2H, s), 3,45-3,56 (4H, m), 4,01 (1H, s), 4,13 (2H, s), 4,23 (0,6H, br s), 4,29 (1,4H, s), 5,86 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,10-8,12 (2H, m).

Ejemplo 28

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

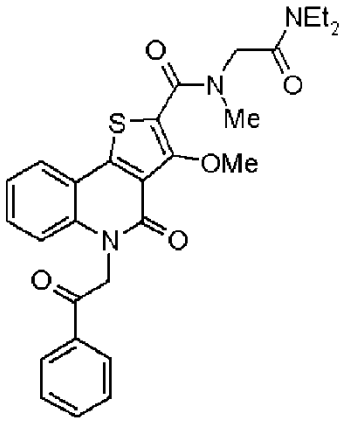


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1,54 g, 67 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (1,85 g, 4,69 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (642 mg, 5,63 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,72 (4H, br s), 2,45-2,60 (4H, br), 2,64 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,01 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,67 (3H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,16-8,19 (3H, m).

Ejemplo 29

Producción de N-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

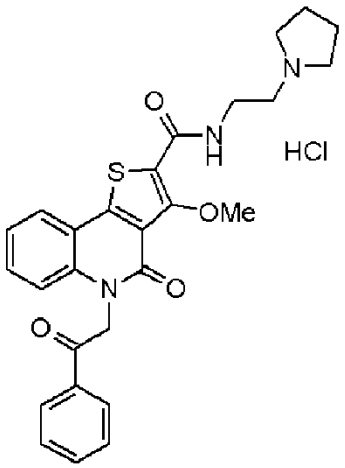


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 58 %) se obtuvo como cristales blancos a partir de la N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (190 mg, 0,41 mmol) obtenida en el Ejemplo 27 y dietilamina (45 mg, 0,61 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,05-1,31 (6H, m), 3,18 (1,2H, s), 3,26 (1,8H, s), 3,34-3,47 (4H, m), 4,01 (1,2H, s), 4,10 (1,8H, s), 4,30 (0,8H, s), 4,36 (1,2H, s), 5,85 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,11 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 30

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

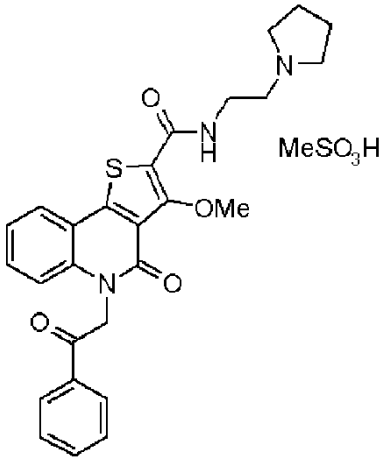


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0,41 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,11 mL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (162 mg, 75 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,77-2,10 (4H, m), 2,95-3,10 (2H, br), 3,29-3,40 (2H, m), 3,55-3,75 (4H, m), 4,07 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,31 (1H, t, J = 6,0 Hz), 10,33 (1H, br s).

Ejemplo 31

Producción de metanosulfonato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

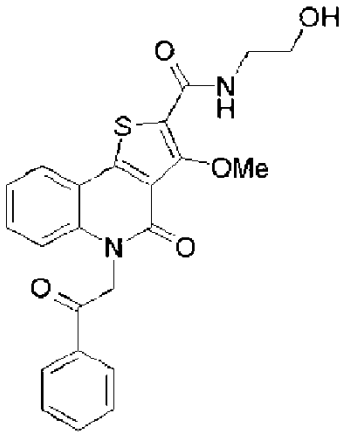


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0,41 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se le agregó una solución de ácido metanosulfónico (39 mg, 0,41 mmol) en acetato de etilo (5 mL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (197 mg, 82 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,65-2,10 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,00-3,20 (2H, br), 3,35-3,45 (2H, br), 3,60-3,75 (4H, m), 4,06 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,29 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,30-9,45 (1H, br).

Ejemplo 32

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

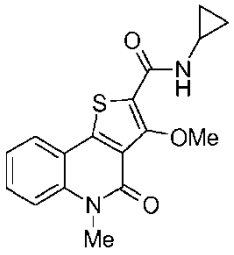


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65,8 mg, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (89,0 mg, 0,226 mmol) y 2-aminoetanol (16,3 µL, 0,271 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,40-3,46 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,87 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,99 (2H, s), 7,32-7,38 (1H, m), 7,48-7,67 (4H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 33

Producción de N-ciclopropil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

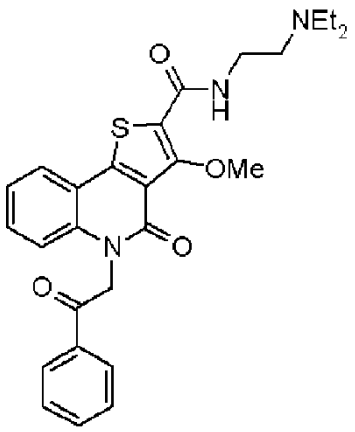


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y ciclopropanamina.

LC/MS 329 (M+H).

Ejemplo 34

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

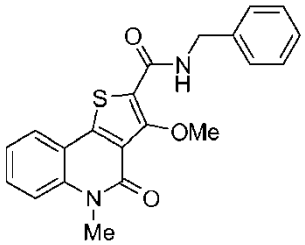


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (500 mg, 80 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (500 mg, 1,27 mmol) y N,N-dietiletilendiamina (220 mg, 1,90 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,00 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,50-2,62 (6H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 4,03 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,12 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 35

Producción de N-bencil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

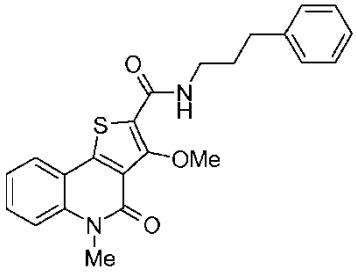


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-fenilmetanamina.

LC/MS 379 (M+H).

Ejemplo 36

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

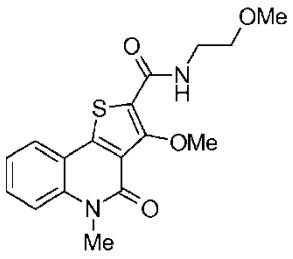


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/MS 407 (M+H).

Ejemplo 37

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

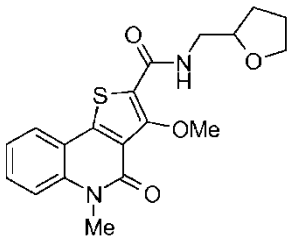


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-metoxietanamina.

LC/MS 347 (M+H).

Ejemplo 38

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

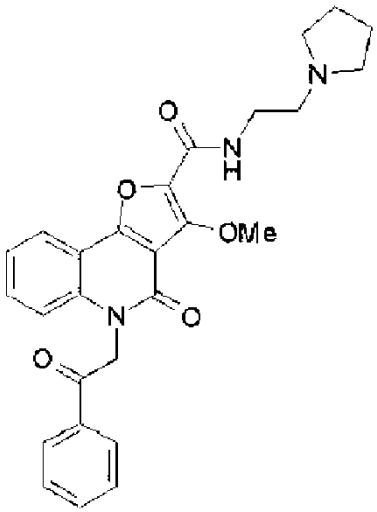


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 373 (M+H).

Ejemplo 39

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

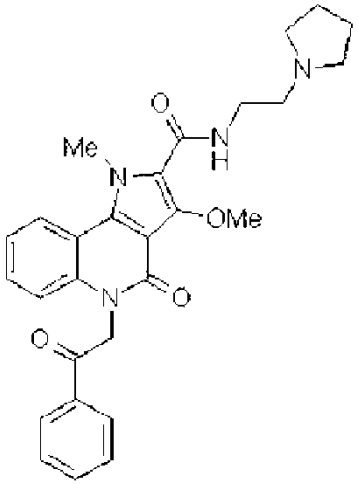


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 24 (150 mg, 0,397 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (65,4 µL, 0,516 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,69-1,73 (4H, m), 2,49-2,51 (4H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,40-3,46 (2H, m), 4,15 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,43 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,67 (3H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,06 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,15-8,19 (3H, m).

Ejemplo 40

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

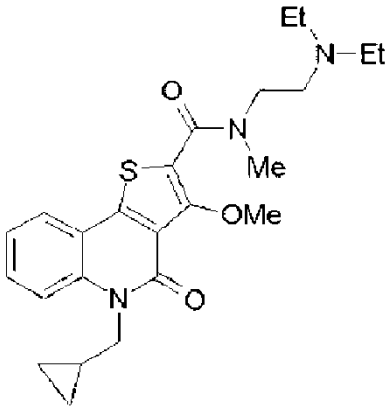


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (145 mg, 78 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (150 mg, 0,384 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63,3 µL, 0,499 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,65-1,75 (4H, m), 2,48-2,55 (4H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39-3,45 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,37 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 8,16-8,18 (3H, m), 8,39 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz).

Ejemplo 41

Producción de 5-(ciclopropilmetil)-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

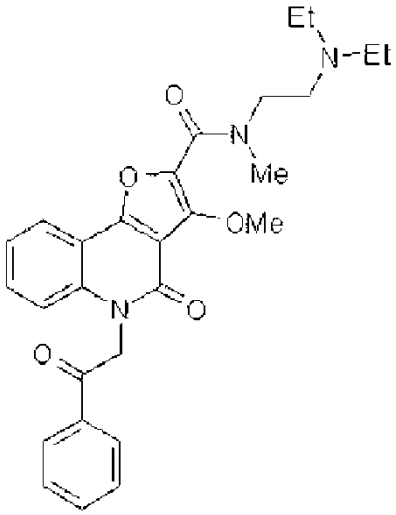


A una solución del compuesto del Ejemplo 121 (400 mg, 1,03 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 45,4 mg, 1,14 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó ciclopropilmetilbromuro (120 µL, 1,24 mmol) a la mezcla obtenida con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 horas. Se agregó la mezcla de reacción a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 3/7) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 70 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,45-0,50 (4H, m), 0,70-1,05 (6H, br), 1,23-1,31 (1H, m), 2,25-2,70 (6H, br), 3,06 (3H, s), 3,40-3,60 (2H, br), 3,89 (3H, s), 4,27 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz).

Ejemplo 42

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

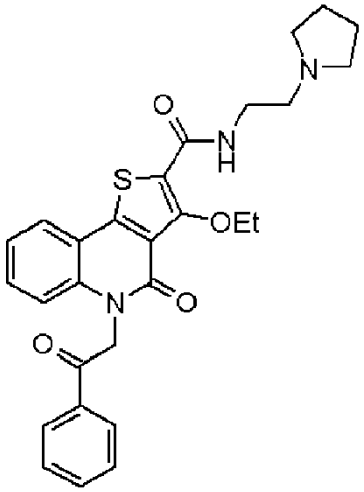


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (130 mg, 80 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 24 (130 mg, 0,344 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72,3 µL, 0,477 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,75-0,90 (3H, br), 0,90-1,05 (3H, br), 2,25-2,40 (2H, br), 2,45-2,70 (4H, br), 2,95-3,30 (3H, br), 3,52 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,04 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,37-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 43

Producción de 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

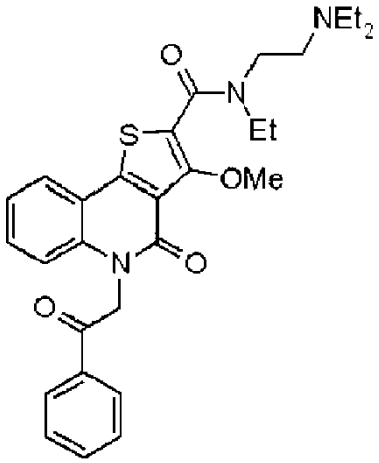


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 67 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 9 (150 mg, 0,37 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63 mg, 0,55 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,72 (4H, br s), 2,40-2,60 (4H, br), 2,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,40-3,47 (2H, m), 4,31 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,10 (1H, br t), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 44

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

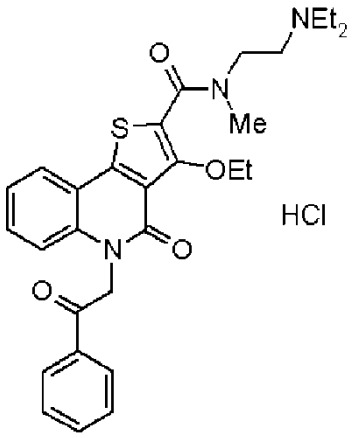


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (150 mg, 56 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y N,N,N'-trietiletilendiamina (110 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,10 (6H, br), 1,14 (3H, br t), 2,20-2,70 (6H, br), 3,40-3,60 (4H, br), 3,87 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,33 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 45

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



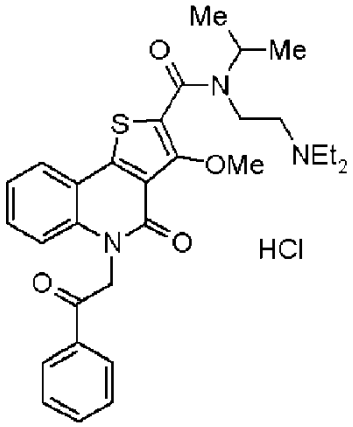
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 9 (150 mg, 0,37 mmol), N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72 mg, 0,55 mmol) y HOBt (74 mg, 0,55 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (105 mg, 0,55 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para proporcionar un sólido blanco no cristalino (180 mg).

A una solución del sólido blanco no cristalino (180 mg) en acetato de etilo (5 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (173 mg, 83 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,35 (9H, m), 3,12-3,40 (9H, br), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,67 (3H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 9,85-10,10 (1H, br).

Ejemplo 46

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-(1-metiletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

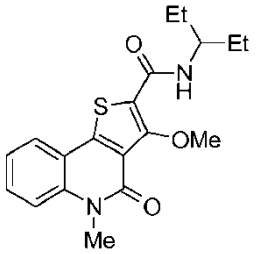


De la misma forma que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (164 mg, 56 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y N,N-dietil-N'-isopropiletilendiamina (120 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,35 (12H, m), 3,15-3,40 (6H, br), 3,65-3,80 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,10-4,30 (1H, br), 5,99 (2H, s), 7,33 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 9,95-10,10 (1H, br).

Ejemplo 47

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

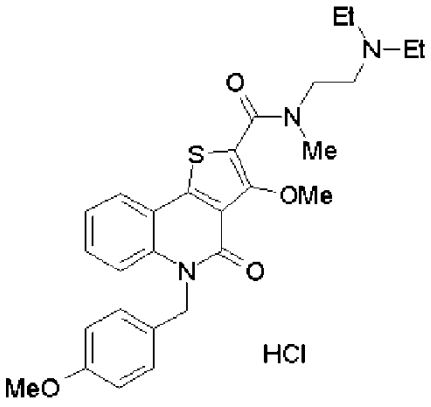


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y pentan-3-amina.

LC/MS 359 (M+H).

Ejemplo 48

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



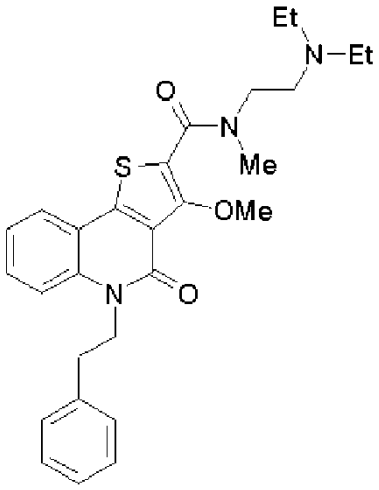
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo N-[2-(dietilamino)etil-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (4,90 g, 85 %) como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (4,50 g, 11,4 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (2,40 mL, 14,8 mmol).

El compuesto del título (490 mg, 91 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (500 mg, 0,985 mmol) obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,35 (6H, br), 3,13 (3H, s), 3,10-3,40 (6H, br), 3,70 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (3H, s), 5,52 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,49-7,58 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,55 (1H, s).

Ejemplo 49

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

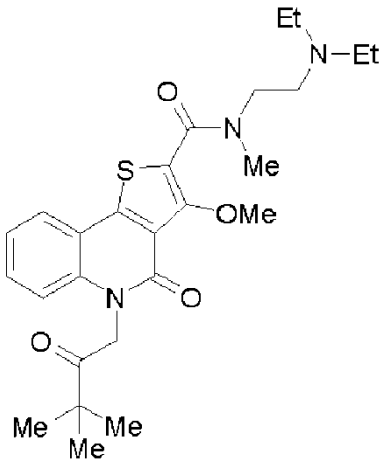


De la misma forma que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45,1 mg, 28 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0,323 mmol) y (2-bromoetil)benceno (53,5 µL, 0,387 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,75-1,05 (6H, br), 2,25-2,70 (6H, br), 2,92-2,97 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,40-3,55 (2H, br), 3,88 (3H, s), 4,50 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,20-7,26 (1H, m), 7,30-7,36 (5H, m), 7,63-7,75 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz).

Ejemplo 50

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

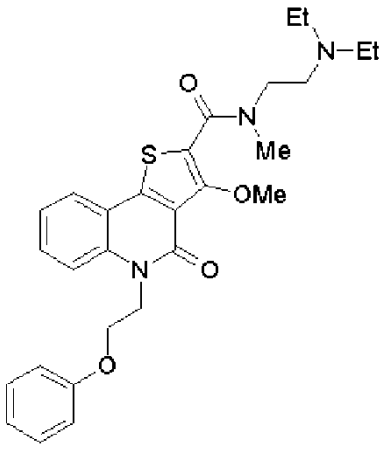


De la misma forma que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45,1 mg, 28 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0,323 mmol) y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (57,9 µL, 0,441 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,10 (6H, br), 1,30 (9H, s), 2,20-2,40 (6H, br), 3,06 (3H, s), 3,40-3,60 (2H, br), 3,87 (3H, s), 5,47 (2H, s), 7,28-7,34 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz).

Ejemplo 51

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-fenoxietil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

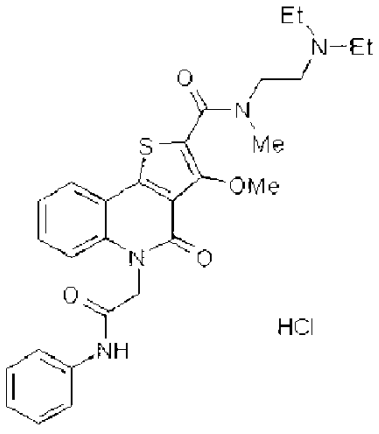


De la misma forma que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (75,1 mg, 43 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (135 mg, 0,348 mmol) y (2-bromoetoxi)benceno (105 mg, 0,522 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,10 (6H, br), 2,20-2,70 (6H, br), 3,05 (3H, s), 3,40-3,60 (2H, br), 3,91 (3H, s), 4,30 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,73 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,88-6,93 (3H, m), 7,22-7,36 (3H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 52

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



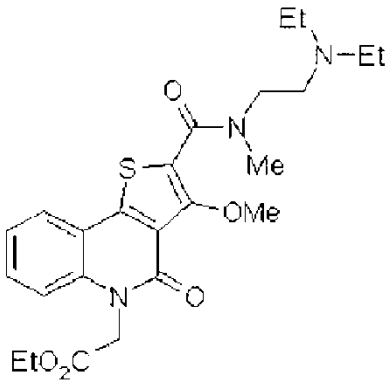
A una solución del compuesto del Ejemplo 122 (150 mg, 0,336 mmol), anilina (39,8 mg, 0,437 mmol) y HOBt (68,2 mg, 0,505 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó WSCD (96,8 mg, 0,505 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para proporcionar N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida como un aceite incoloro.

El compuesto del título (65,2 mg, 35 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,35 (6H, br), 3,12 (3H, s), 3,15-3,40 (6H, br), 3,75-3,90 (2H, br), 3,92 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,53-7,66 (4H, m), 7,96 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 9,76 (1H, s), 10,51 (1H, s).

Ejemplo 53

Producción de [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acetato de etilo

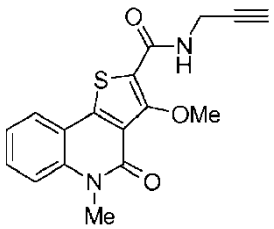


De la misma forma que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (680 mg, 83 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (670 mg, 1,73 mmol) y bromoacetato de etilo (229 µL, 2,08 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,10 (6H, br), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,25-2,70 (6H, m), 3,06 (3H, s), 3,40-3,60 (2H, br), 3,89 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 54

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

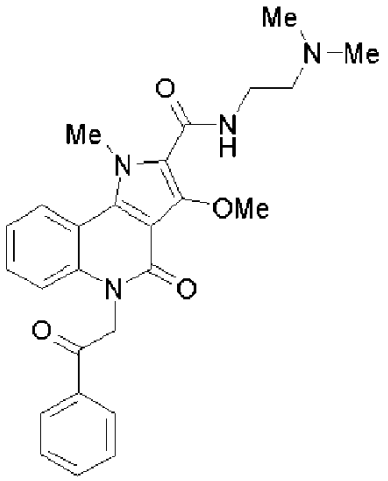


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y prop-2-in-1-amina.

LC/MS 327 (M+H).

Ejemplo 55

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

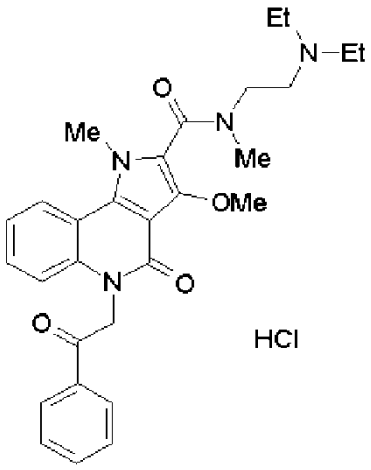


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65,0 mg, 61 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (90,0 mg, 0,231 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (25,2 µL, 0,300 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,22 (6H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,37-3,43 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,38 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,11-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 56

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



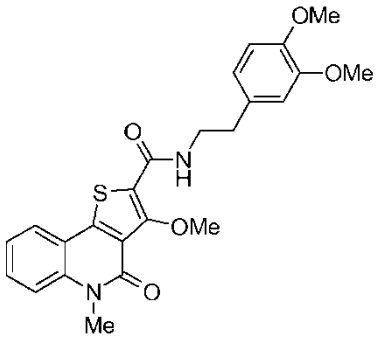
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo N-[2-(dietilamino)etil)-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (90,0 mg, 0,231 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (48,6 µL, 0,300 mmol).

El compuesto del título (75,1 mg, 60 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,31 (6H, br), 2,95-3,40 (9H, br), 3,80-3,95 (5H, m), 4,03 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,29-7,50 (3H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,16-8,19 (2H, m), 8,34 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 9,80-10,15 (1H, br).

Ejemplo 57

Producción de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

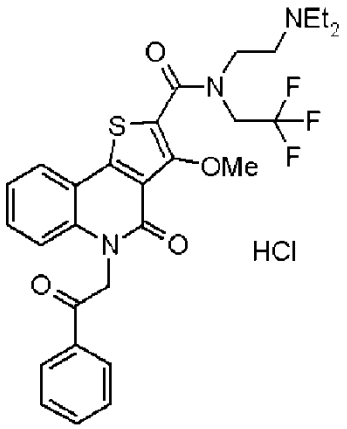


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/MS 453 (M+H).

Ejemplo 58

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

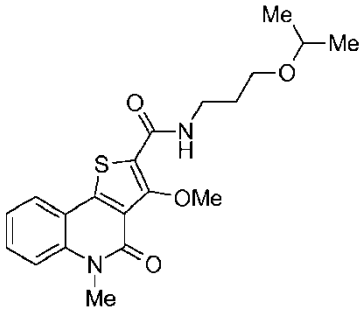


De la misma forma que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (12 mg, 7 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (116 mg, 0,29 mmol) y N,N-dietil-N'-(2,2,2-trifluoroetil)etilendiamina (70 mg, 0,35 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:0,80-1,10 (6H, br), 2,30-2,70 (6H, br), 3,75 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,02 (3H, s), 4,44 (2H, br d, J = 7,8 Hz), 5,86 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, td, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,11 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 59

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

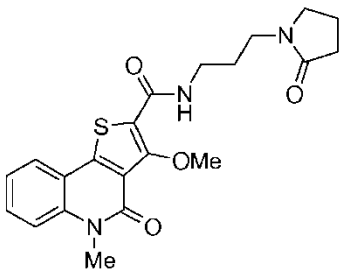


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/MS 389 (M+H).

Ejemplo 60

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

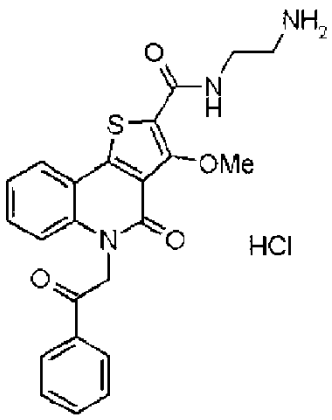


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/MS 414 (M+H).

Ejemplo 61

Producción de clorhidrato de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

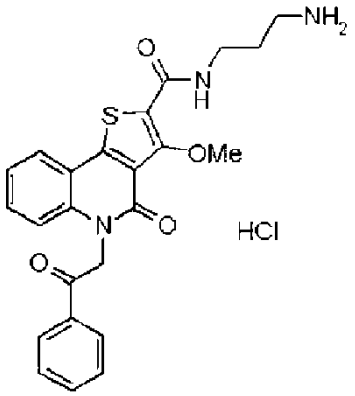


Una solución del compuesto del Ejemplo 64 (90 mg, 0,17 mmol) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (10 mL) en acetato de etilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 97 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,02 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,62 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,06 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,59 (3H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,94 (3H, br s), 8,06 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,16-8,23 (3H, m).

Ejemplo 62

Producción de clorhidrato de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

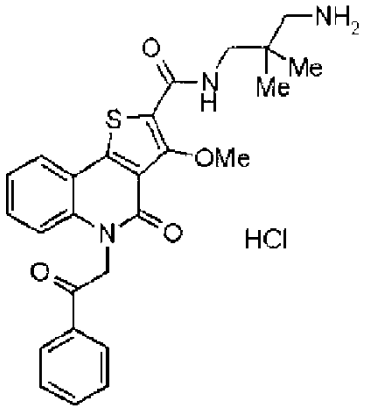


De la misma forma que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (121 mg, 100 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 65 (130 mg, 0,24 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,80-1,90 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,33-3,49 (2H, m), 4,04 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,75-7,80 (4H, m), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,23 (3H, m).

Ejemplo 63

Producción de clorhidrato de N-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

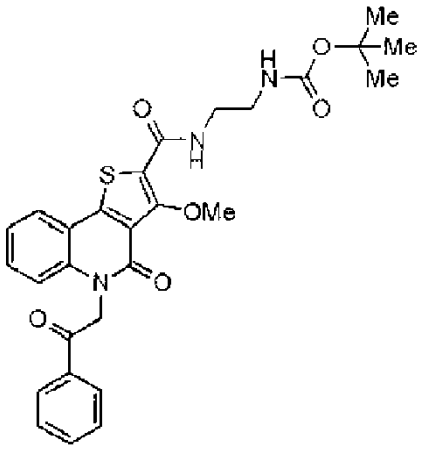


De la misma forma que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (123 mg, 92 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 66 (150 mg, 0,26 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,01 (6H, s), 2,69 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,32 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,08 (3H, s), 6,01 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,90 (3H, br s), 8,06 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,17-8,19 (3H, m).

Ejemplo 64

Producción de [2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]carbamato de terc-butilo

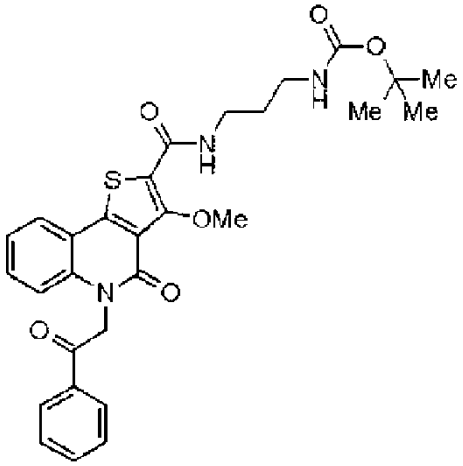


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (122 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,37 (9H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 4,04 (3H, s), 6,00 (2H, s), 6,99 (1H, br t), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,04-8,07 (2H, m), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 65

Producción de [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)propil]carbamato de terc-butilo

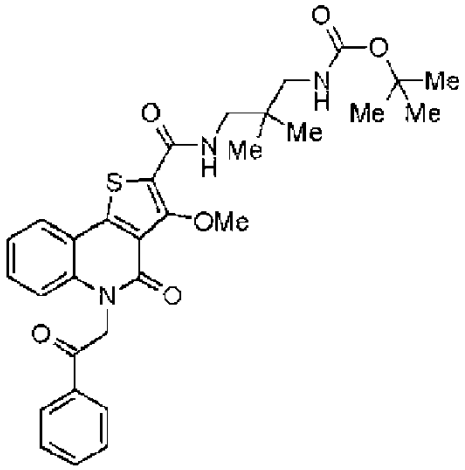


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (133 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (9H, s), 1,60-1,70 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 4,05 (3H, s), 6,00 (2H, s), 6,91 (1H, br t), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,17-8,19 (3H, m).

Ejemplo 66

Producción de [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)2,2-dimetilpropil]carbamato de terc-butilo

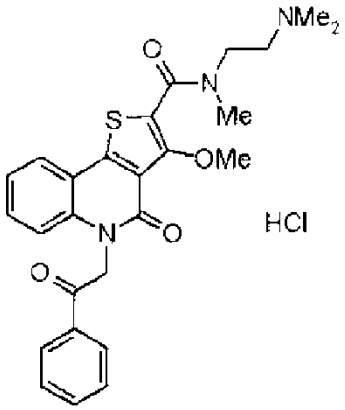


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (205 mg, 69 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y 1-Boc-amino-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina (154 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,42 (9H, s), 2,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,13 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,09 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,11 (1H, br t), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,37 (1H, br t).

Ejemplo 67

Producción de clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



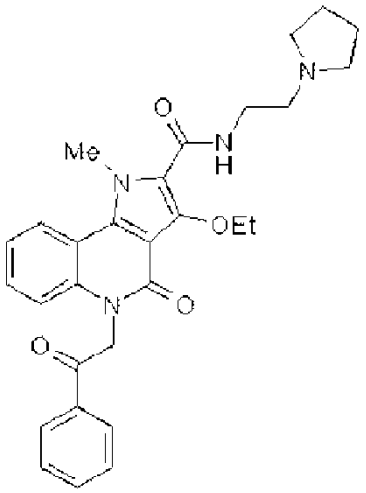
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol), N,N,N'-trimetiletilendiamina (78 mg, 0,76 mmol) y HOBt (103 mg, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (145 mg, 0,76 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para proporcionar N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida(180 mg) como una sustancia amorfa incolora.

A una solución de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (180 mg, 0,38 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL), y el precipitado obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (144 mg, 55 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15 (6H, t, J = 7,1 Hz), 3,10 (3H, s), 3,39-3,50 (4H, m), 3,87 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,33 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, td, J = 8,7, 1,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 68

Producción de 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

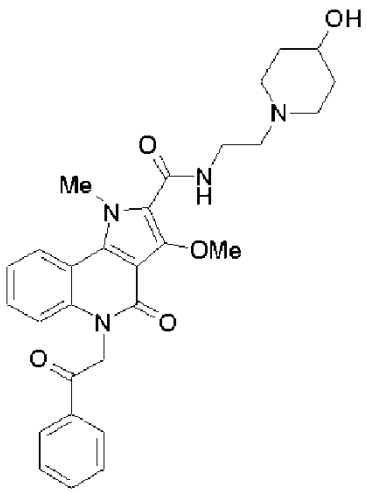


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (44,0 mg, 18 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 30 (200 mg, 0,495 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (82,1 µL, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,75 (4H, br), 2,40-2,55 (4H, br), 2,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,05-3,47 (2H, m), 4,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,39 (3H, s), 5,96 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,12-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 69

Producción de N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

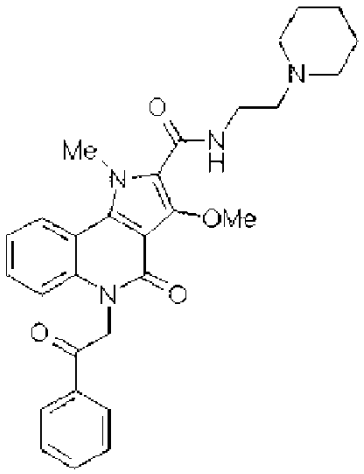


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 4-(2-aminoetil)ciclohexanol (96,0 mg, 0,606 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,50 (2H, br), 1,70-1,80 (2H, br), 2,00-2,15 (2H, br), 2,45-2,55 (2H, br), 2,70-2,85 (2H, br), 3,35-3,50 (3H, m), 4,01 (3H, s), 4,38 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,12-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 70

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

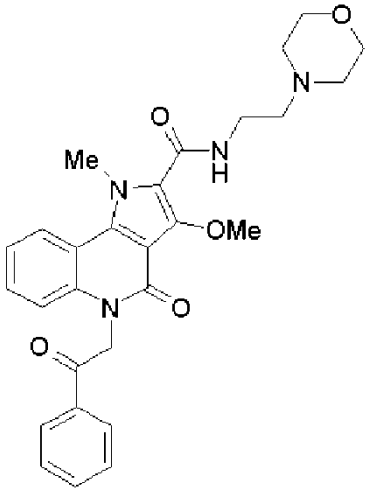


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 90 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (94,9 µL, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30-1,65 (6H, br), 2,30-2,60 (6H, br), 3,40-3,45 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,38 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,78 (1H, m), 8,11-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 71

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

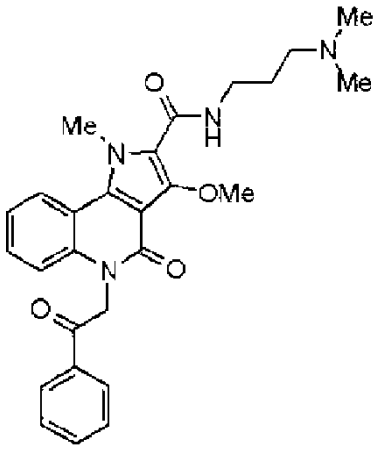


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 82 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-(2-aminoetil)morfolino (87,4 µL, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,40-2,55 (6H, br), 3,40-3,50 (2H, br), 3,61 (4H, t, J = 4,2 Hz), 4,01 (3H, s), 4,37 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,12-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 72

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

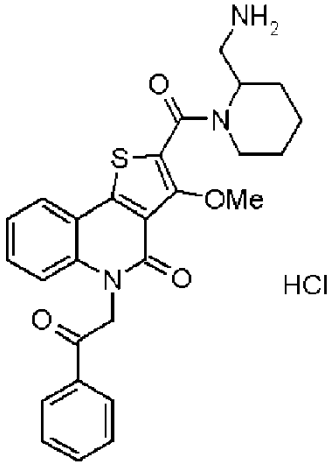


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (80,0 µL, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,75-1,84 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,32 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,74-7,78 (1H, m), 8,11-8,19 (3H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 73

Producción de clorhidrato de 2-{[2-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



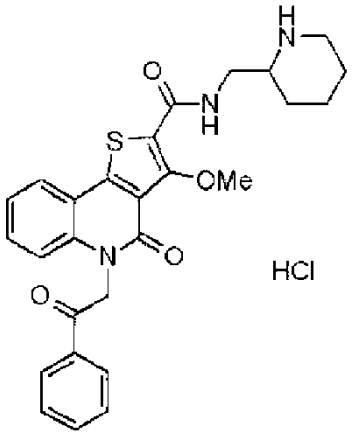
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol), 2-(Boc-aminometil)piperidina (122 mg, 0,58 mmol) y HOBt (77 mg, 0,58 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (109 mg, 0,58 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 a 2/1) para proporcionar [(1-{[3-metoxi-4-oxo-4-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (150 mg) como un aceite incoloro.

Una solución del [(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo obtenido (150 mg) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (8 mL) en acetato de etilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se recolectó el precipitado obtenido mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 67 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,90 (6H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,75-4,90 (1H, br), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,48-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,85-8,00 (4H, m), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 74

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

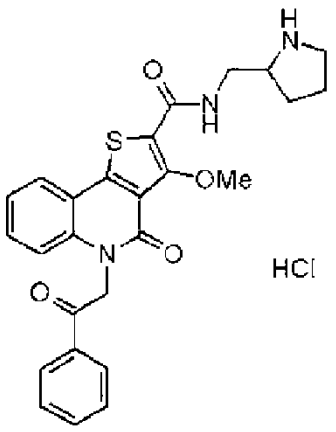


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (95 mg, 53 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 2-aminometil-N-Boc-piperidina (122 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44-1,91 (6H, m), 2,85 (1H, q, J = 12,0 Hz), 3,26 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,47-3,55 (1H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 4,06 (3H, s), 6,01 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,50-8,70 (1H, m), 8,70-8,85 (1H, m).

Ejemplo 75

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

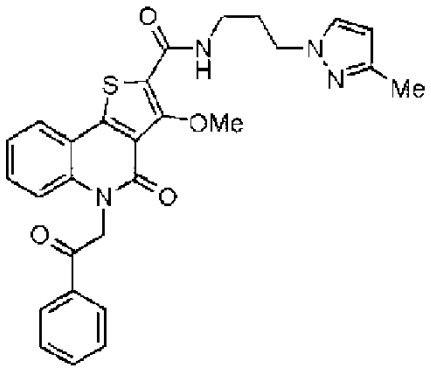


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (126 mg, 65 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 2-aminometil-N-Boc-pirrolidina (122 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,63-1,75 (1H, m), 1,83-2,10 (3H, m), 3,11-3,27 (2H, m), 3,61-3,76 (3H, m), 4,08 (3H, s), 6,01 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,40 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,80-9,20 (2H, br).

Ejemplo 76

Producción de 3-metoxi-N-[3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

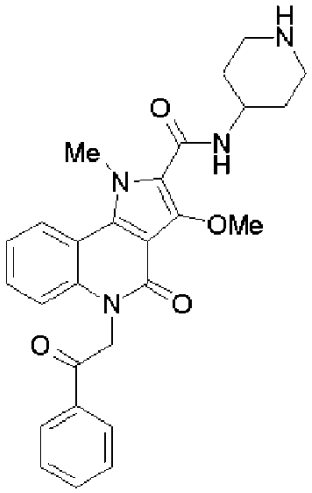


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (113 mg, 58 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y (3-metilpirazol-1-il)propanamina (79 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,02 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,15 (3H, s), 3,26-3,35 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,03-8,19 (4H, m).

Ejemplo 77

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



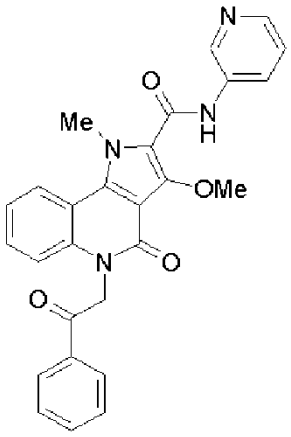
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (615 mg) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (404 mg, 1,00 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (260 mg, 1,33 mmol).

Se agitó el 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg) obtenido de esta forma y ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 85 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34-1,46 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 1,90-2,20 (1H, br), 2,50-2,60 (2H, m), 2,85-3,00 (2H, br), 3,80-3,95 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,32 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 78

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piridin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

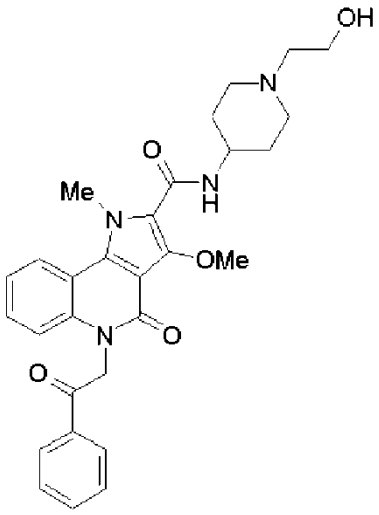


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol), 3-aminopiridina (60,6 mg, 0,644 mmol), HATU (245 mg, 0,644 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (336 µL, 1,93 mmol) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF para proporcionar el compuesto del título (83,0 mg, 36 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:4,07 (3H, s), 4,33 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,32-7,44 (3H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,17-8,22 (3H, m), 8,33 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,31 (1H, s).

Ejemplo 79

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



1. 1) Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,399 mmol), 2-bromoetanol (42,5 µL, 0,599 mmol), carbonato de potasio (248 mg, 1,80 mmol) y DMF (5 mL) a 100 ºC durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título (68,0 mg, 33 %) como cristales blancos.

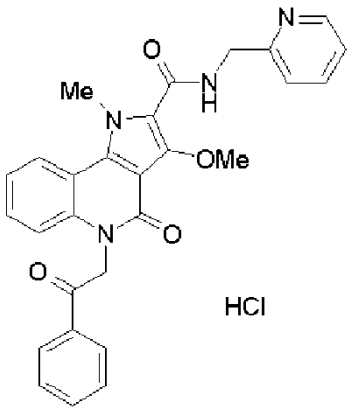
2. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,51-1,62 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, br), 2,18 (2H, t, J = 10. 5 Hz), 2,40 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,70-2,85 (2H, br), 3,47-3,52 (2H, m), 3,75-3,90 (1H, br),

3. 3,98 (3H, s), 4,32-4,38 (4H, m), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz).

4. 2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 202 ºC

Ejemplo 80

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



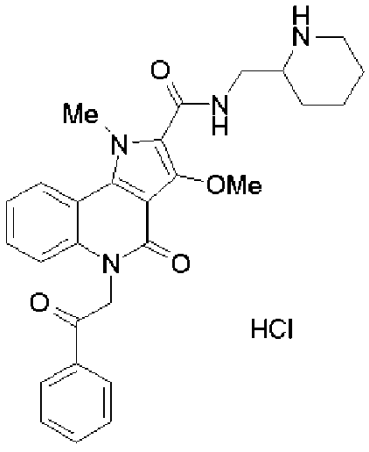
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 2-(aminometil)piridina (69,6 mg, 0,644 mmol).

El compuesto del título (222 mg, 87 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:4,08 (3H, s), 4,34 (3H, s), 4,85 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,98 (2H, s), 7,30-7,42 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,85 (3H, m), 8,16-8,19 (2H, m), 8,31-8,40 (2H, m), 8,77-8,84 (2H, m).

Ejemplo 81

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

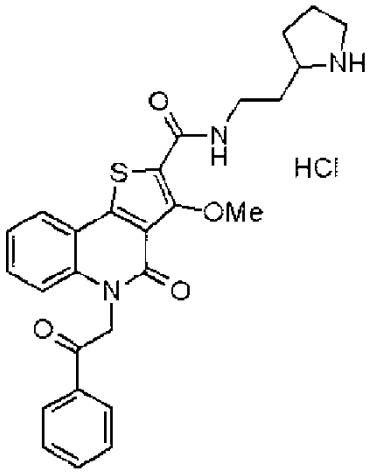


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (230 mg, 89 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 2-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina (138 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,95 (6H, br), 2,70-2,95 (1H, br), 3,15-3,35 (2H, br), 3,46-3,69 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,36 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,30-7,41 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,16-8,25 (3H, m), 8,39 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,55-8,75 (1H, br), 8,75-8,90 (1H, br).

Ejemplo 82

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]-carboxamida

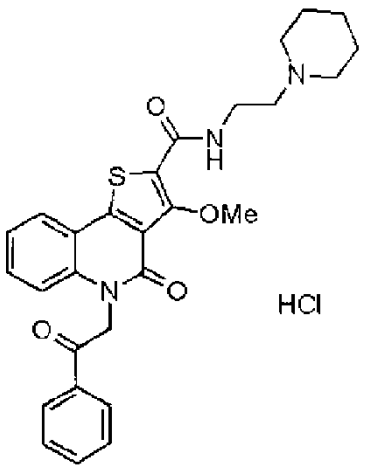


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (114 mg, 47 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 2-aminoetil-N-Boc-pirrolidina (122 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,65 (1H, m), 1,80-2,10 (5H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,35-3,60 (2H, m), 4,05 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,20 (3H, m), 8,50-9,50 (2H, br).

Ejemplo 83

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

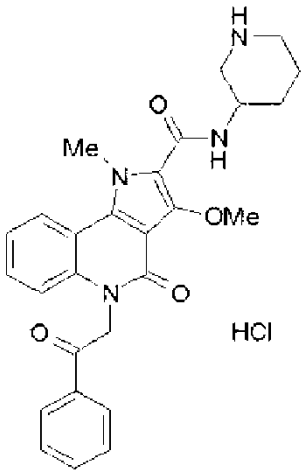


De la misma forma que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (147 mg, 53 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (98 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30-1,50 (1H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,26 (2H, br d, J = 5,1 Hz), 3,53 (2H, br d, J = 11,1 Hz), 3,73 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,06 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,19 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 5,7 Hz), 9,80-9,90 (1H, br).

Ejemplo 84

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

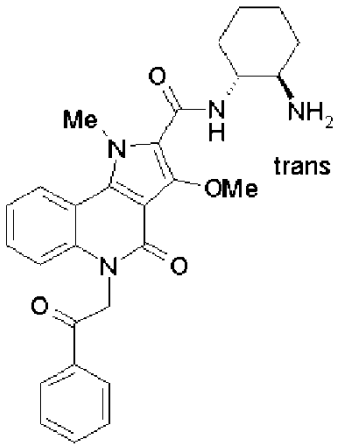


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (67,1 mg, 27 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 3-amino-1-N-Boc-piperidina (129 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-2,05 (4H, m), 2,75-3,00 (2H, m), 3,20 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,25-3,40 (1H, br), 3,99 (3H, s), 4,20-4,30 (1H, br), 4,31 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,30-7,41 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,85-9,05 (2H, br).

Ejemplo 85

Producción de N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



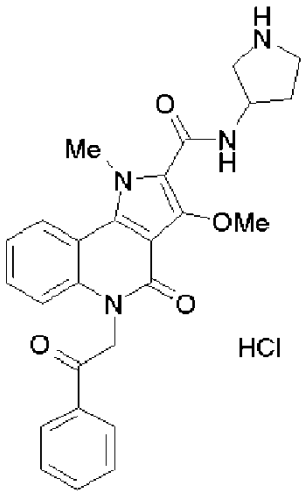
De la misma forma que en el Ejemplo 73, se obtuvo clorhidrato de N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y N-Boc-trans-1,2-diaminociclohexano (138 mg, 0,644 mmol).

Al clorhidrato de N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida obtenido de esta forma se le agregó solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para proporcionar el compuesto del título (80,0 mg, 33 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,40 (4H, br), 1,50-1,75 (4H, br), 1,70-1,90 (1H, br), 1,90-2,05 (1H, br), 2,45-2,60 (1H, br), 3,45-3,60 (1H, br), 3,97 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 86

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

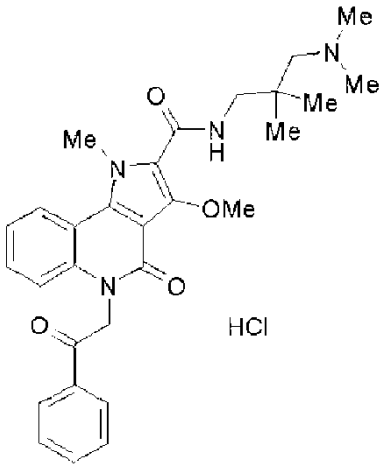


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (122 mg, 50 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 3-amino-1-N-Boc-pirrolidina (120 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,94-2,05 (1H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,17-3,49 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,30 (3H, s), 4,58-4,69 (1H, m), 5,98 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,16-8,19 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 9,10-9,30 (2H, br).

Ejemplo 87

Producción de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



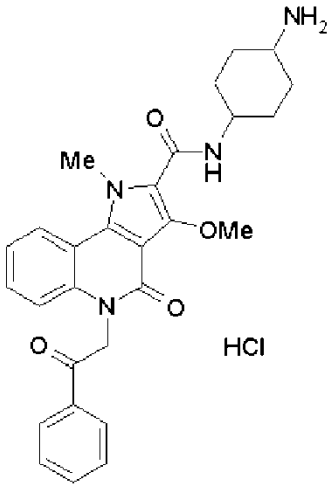
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol).

El compuesto del título (203 mg, 76 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,12 (6H, s), 2,86 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,03-3,07 (2H, br), 3,33-3,40 (2H, br), 4,04 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,30-7,41 (2H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,16-8,21 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 9,50-9,70 (1H, br).

Ejemplo 88

Producción de clorhidrato de N-(4-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

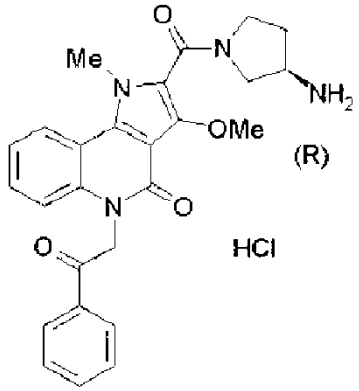


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (121 mg, 47 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y (4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (138 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18-1,34 (1H, br), 1,55-1,75 (1H, br), 1,75-1,90 (2H, br), 1,95-2,20 (1H, br), 2,60-2,81 (2H, m), 3,15-3,45 (3H, m), 4,01 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,79 (1H, m), 8,16-8,20 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,65-8,95 (2H, br).

Ejemplo 89

Producción de clorhidrato de 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

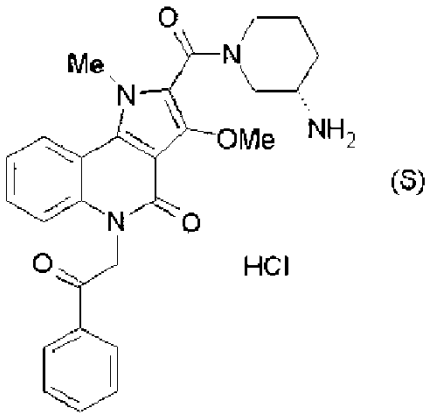


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,95-2,15 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 3,57-3,92 (8H, m), 4,03-4,10 (3H, br), 5,98 (2H, s), 7,28-7,40 (2H, m), 7,44-7,49 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,30-8,50 (4H, br).

Ejemplo 90

Producción de clorhidrato de 2-{[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

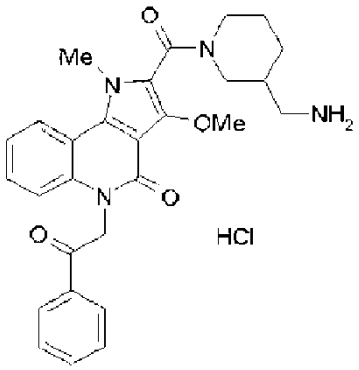


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,45-2,00 (3H, br), 2,00-2,15 (1H, br), 2,75-3,30 (4H, br), 3,65-3,85 (0,5H, br), 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,40-4,75 (0,5H, br), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,44-7,49 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,10-8,20 (5H, br), 8,34 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 91

Producción de clorhidrato de 2-{[3-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

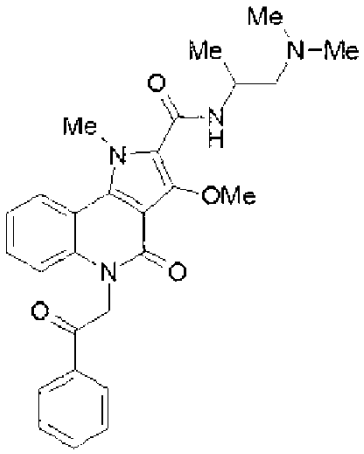


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (170 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y (piperidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo (143 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,60 (2H, br), 1,60-2,00 (3H, br), 2,55-3,05 (3H, br), 3,10-3,30 (1H, br), 3,60-3,80 (1H, br), 3,90 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,25-4,60 (1H, br), 5,98 (2H, s), 7,28-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,90-8,25 (5H, br), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 92

Producción de N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

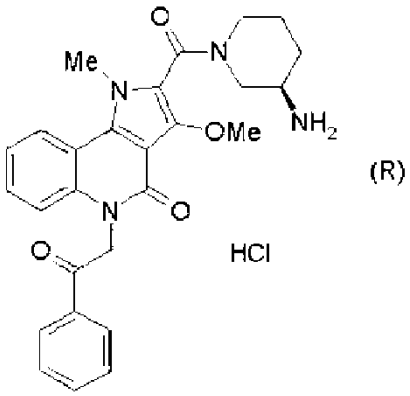


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (67,0 mg, 29 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (440 mg, 1,01 mmol) y 1-(dimetilamino)isopropilamina (68,1 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,20 (6H, s), 2,20-2,27 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,98-4,10 (1H, m), 4,36 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz).

Ejemplo 93

Producción de clorhidrato de 2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

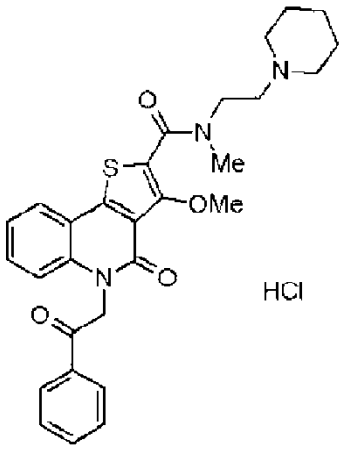


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 75 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (133 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,45-2,00 (3H, br), 2,00-2,15 (1H, br), 2,75-3,30 (4H, br), 3,65-3,85 (0,5H, br), 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,40-4,75 (0,5H, br), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,44-7,49 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,10-8,30 (5H, br), 8,34 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 94

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

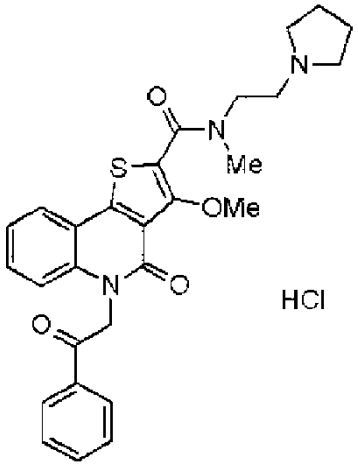


De la misma forma que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (154 mg, 73 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)piperidina (108 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,25-1,45 (1H, m), 1,60-1,90 (4H, m), 2,80-3,00 (2H, br), 3,11 (3H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,40-3,65 (2H, br), 3,80-3,90 (5H, m), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (3H, m), 9,75-9,90 (1H, br).

Ejemplo 95

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

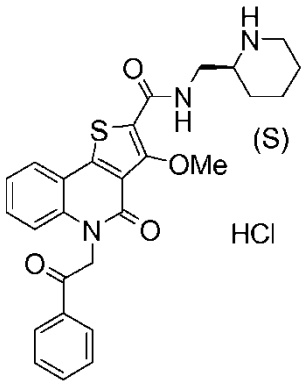


De la misma forma que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (153 mg, 74 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)pirrolidin (98 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,75-2,10 (4H, m), 2,90-3,15 (5H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,50-3,80 (2H, br), 3,83-3,90 (5H, m), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 10,35-10,65 (1H, br).

Ejemplo 96

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

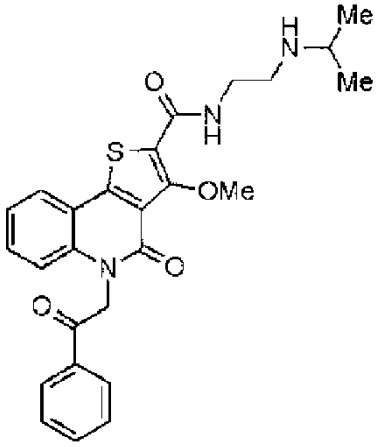


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80 mg, 57 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (107 mg, 0,27 mmol) y (S)-2-(Boc-aminometil)piperidina (58 mg, 0,27 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,35-1,90 (6H, m), 3,00-3,40 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,70-4,90 (1H, br), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48-7,67 (4H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,95-8,19 (6H, m).

Ejemplo 97

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

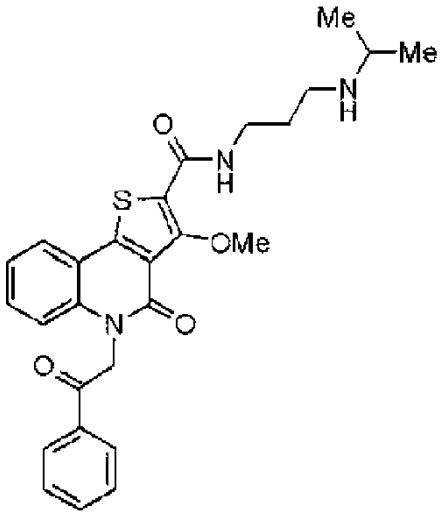


A una solución mixta del compuesto del Ejemplo 61 (150 mg, 0,32 mmol) y acetona (0,2 mL) en metanol (5 mL)-DMF (5 mL) se le agregó cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido blanco obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 45 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,09 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,83-2,89 (3H, m), 3,57 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,16 (3H, s), 5,87 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (3H, m).

Ejemplo 98

Producción de 3-metoxi-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

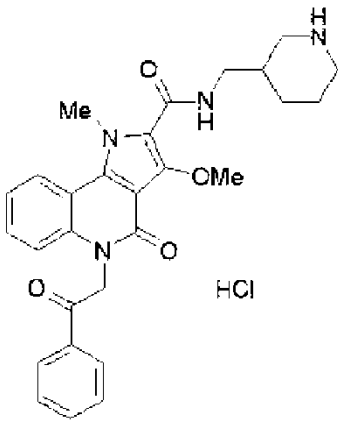


De la misma forma que en el Ejemplo 97, el compuesto del título (9 mg, 5 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 62 (190 mg, 0,38 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,08 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,75-1,88 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,76-2,85 (1H, m), 3,58 (2H, q, J = 6,4 Hz), 4,14 (3H, s), 5,87 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 7,80 (1H, br t), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 99

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

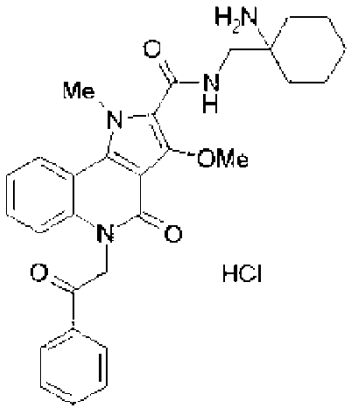


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 75 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (143 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,35 (1H, br), 1,50-1,90 (3H, br), 1,95-2,15 (1H, br), 2,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,78 (1H, t, J = 5,7 Hz), 3,15-3,45 (4H, br), 4,01 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,29-7,41 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,16-8,19 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,55-8,85 (2H, br).

Ejemplo 100

Producción de clorhidrato de N-[(1-aminociclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

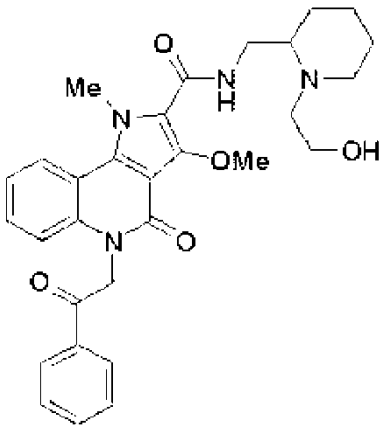


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80,0 mg, 30 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y [1-(aminometil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (147 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25-1,70 (10H, br), 3,61 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,04 (3H, s), 4,34 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,31-7,42 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,80-8,00 (3H, br), 8,16-8,22 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 101

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

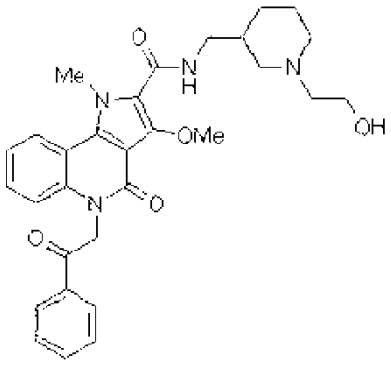


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (47,1 mg, 39 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 81 (200 mg, 0,399 mmol) y 2-bromoetanol (24,2 µL, 0,341 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,75 (6H, br), 2,20-3,10 (5H, br), 3,40-3,65 (4H, br), 3,98-4,05 (3H, br), 4,15-4,50 (4H, br), 5,98 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,00-8,20 (3H, m), 8,39 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 102

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

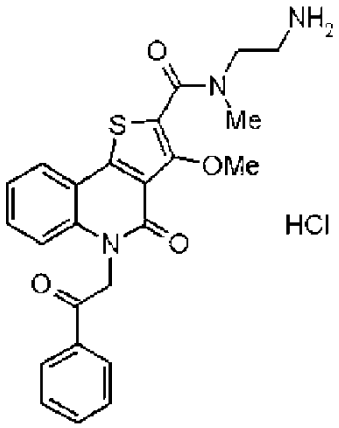


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (85,2 mg, 50 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 99 (160 mg, 0,306 mmol) y 2-bromoetanol (65,0 µL, 0,918 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,90-1,10 (1H, br), 1,35-1,55 (1H, br), 1,55-1,90 (4H, br), 1,96 (1H, t, J = 7,1 Hz), 2,36 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,72 (1H, d, J = 9,9 Hz), 2,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,15-3,30 (2H, br), 3,45-3,51 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,30-4,34 (4H, m), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,02 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 103

Producción de clorhidrato de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



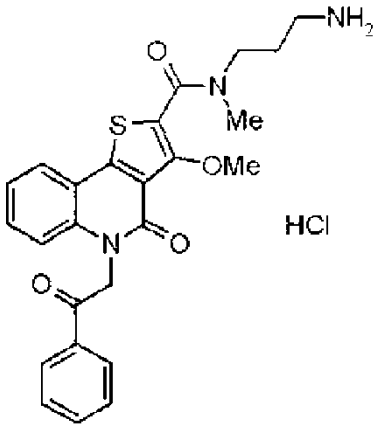
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (300 mg, 0,760 mmol), clorhidrato de 1-Boc-amino-2-metilaminoetano (321 mg, 1,52 mmol), trietilamina (154 mg, 1,52 mmol) y HOBt (206 mg, 1,52 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó WSCD (290 mg, 1,52 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para proporcionar {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (230 mg) como un aceite incoloro.

Una solución del {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato de terc-butilo obtenido (230 mg) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (8 mL) en acetato de etilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recolectó el precipitado obtenido mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 48 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,00-3,10 (5H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,80-7,98 (4H, m), 8,17 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 104

Producción de clorhidrato de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



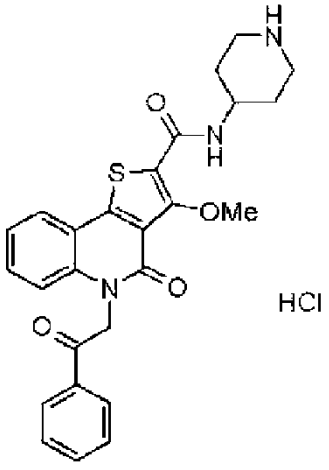
A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (300 mg, 0,760 mmol), 1-Boc-amino-3-metilaminopropano (286 mg, 1,52 mmol) y HOBt (206 mg, 1,52 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó WSCD (290 mg, 1,52 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para proporcionar {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato de terc-butilo (230 mg) como un sólido blanco no cristalino.

Una solución del {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato de terc-butilo obtenido (230 mg) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (8 mL) en acetato de etilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recolectó el precipitado obtenido mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (216 mg, 54 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,80-2,00 (2H, m), 2,70-2,90 (2H, br), 3,06 (3H, s), 3,45-3,60 (2H, m), 3,89 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48-7,67 (4H, m), 7,75-7,79 (4H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17-8,19 (2H, m).

Ejemplo 105

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

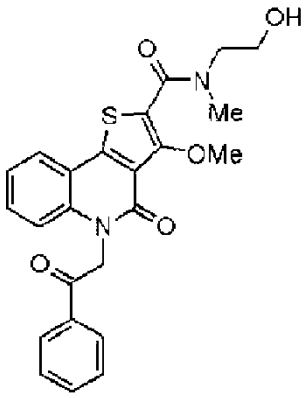


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (222 mg, 57 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (300 mg, 0,760 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (305 mg, 1,52 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,70-1,95 (2H, m), 2,05 (2H, d, J = 11,1 Hz), 3,04 (2H, t, J = 11,1 Hz), 3,29 (2H, d, J = 14,7 Hz), 4,03-4,12 (4H, m), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,70-8,85 (2H, br).

Ejemplo 106

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

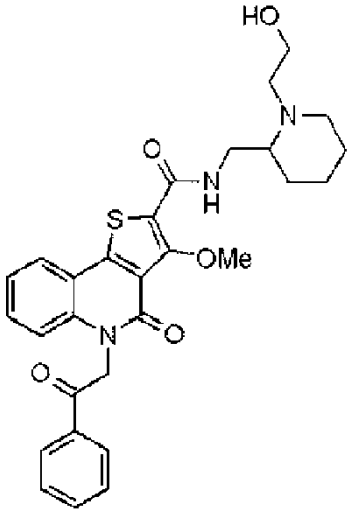


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1,16 g, 68 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (1,50 g, 3,80 mmol) y N-metil-2-aminoetanol (428 mg, 5,70 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:3,00-3,10 (1H, br), 3,21 (3H, s), 3,65-3,80 (2H, br), 3,80-4,00 (2H, br), 4,04 (3H, s), 5,86 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 9,0, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 107

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

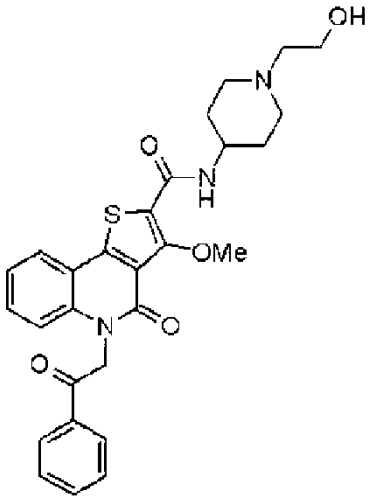


De la misma forma que en el Ejemplo 101, el compuesto del título (29 mg, 29 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 74 (100 mg, 0,19 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,50 (3H, m), 1,50-1,80 (3H, m), 2,27 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,35-2,60 (3H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 2,95 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,45-3,60 (4H, m), 4,44 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 4,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 108

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

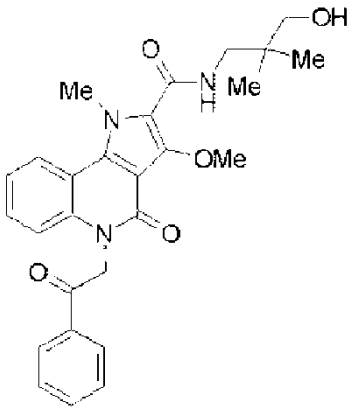


De la misma forma que en el Ejemplo 101, el compuesto del título (41 mg, 27 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (150 mg, 0,29 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-1,75 (2H, m), 1,84 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,18 (2H, t, J = 10,2 Hz), 2,37-2,44 (2H, m), 2,77 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,46-3,52 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,04 (3H, s), 4,38 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,71-7,80 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 109

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

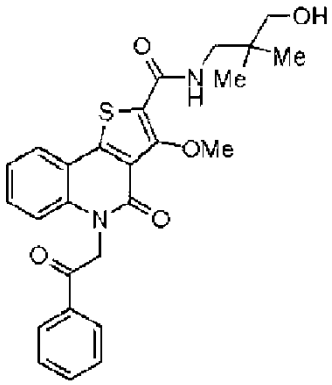


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 62 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (66,4 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,88 (6H, s), 3,22-3,24 (4H, m), 4,02 (3H, s), 4,34 (3H, s), 4,78 (1H, t, J = 8,3 Hz), 5,98 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,10-8,19 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 110

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

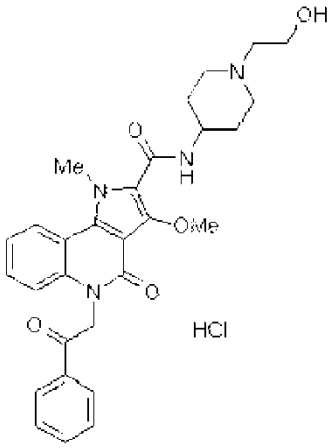


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (251 mg, 69 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (300 mg, 0,76 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (118 mg, 1,14 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:0,89 (6H, s), 3,25-3,35 (4H, m), 4,04 (3H, s), 4,99 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,29 (1H, t, J = 5,7 Hz).

Ejemplo 111

Producción de clorhidrato de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

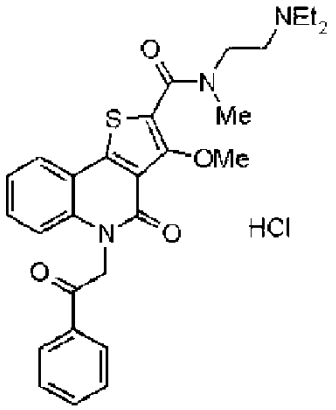


A una solución del compuesto del Ejemplo 79 (150 mg, 0,290 mmol) en acetato de etilo (4 mL)/etanol (6 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (80,0 µL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 45 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,88-2,20 (4H, br), 3,05-3,65 (6H, br), 3,74-3,82 (2H, br), 3,90-4,15 (4H, br), 4,28 (3H, s), 5,30-5,45 (1H, m), 5,98 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,09-8,19 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,75-10,10 (1H, br).

Ejemplo 112

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

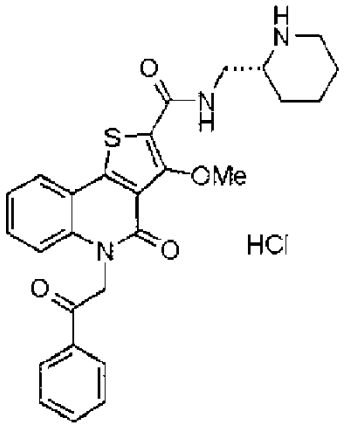


De la misma forma que en el Ejemplo 30, el compuesto del título (289 mg, 82 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (330 mg, 0,65 mmol) y N,N-dietil-N'-metilenetilendiamina (149 mg, 1,14 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,40 (6H, br), 3,10-3,40 (6H, m), 3,58 (3H, s), 3,84-3,90 (5H, m), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 10,35-10,60 (1H, br).

Ejemplo 113

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

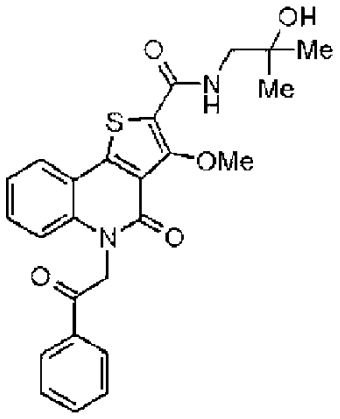


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (166 mg, 60 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y (R)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina (163 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,95 (6H, m), 2,75-3,00 (1H, m), 3,25 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,49-3,57 (1H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 4,07 (3H, s), 6,01 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,27 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,70-8,90 (2H, m).

Ejemplo 114

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

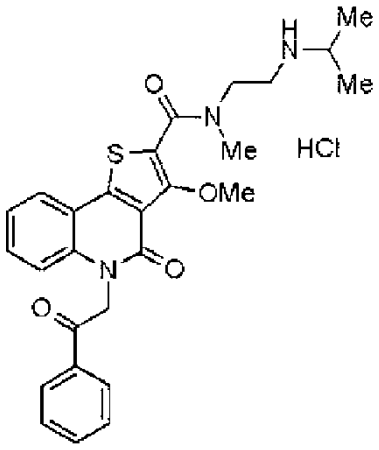


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (108 mg, 47 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (200 mg, 0,51 mmol) y 1-amino-2-metil-2-propanol (68 mg, 0,76 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (6H, s), 3,31 (2H, s), 4,06 (3H, s), 4,77 (1H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,98 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 115

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-N-metil-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

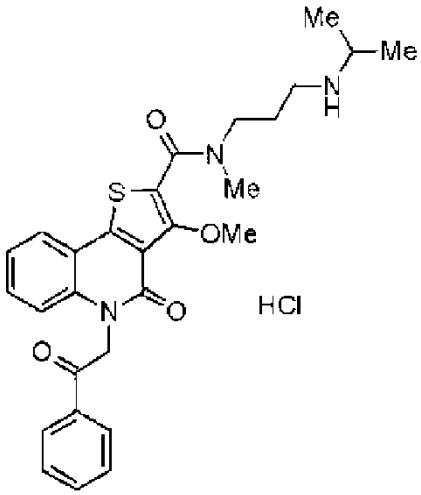


A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (130 mg, 0,27 mmol), acetona (155 mg, 2,67 mmol) y ácido acético (0,1 mL) en THF (5 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0,54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para proporcionar un aceite incoloro (0,09 g). A una solución del aceite incoloro obtenido en acetato de etilo (5 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (73,0 mg, 52 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,35 (6H, br), 3,05-3,25 (5H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,76 (2H, br t, J = 6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J =7,2, 1,2 Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,50-8,80 (2H, br).

Ejemplo 116

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-N-metil-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

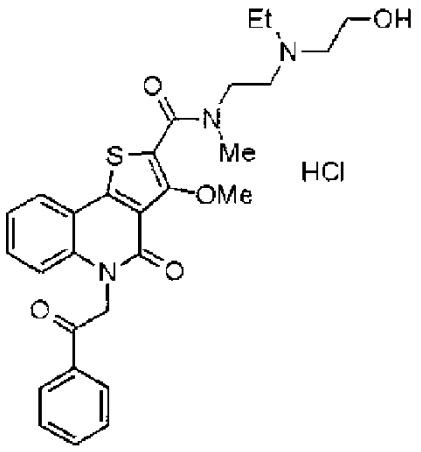


De la misma forma que en el Ejemplo 115, el compuesto del título (118 mg, 73 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 104 (150 mg, 0,30 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,35 (6H, br), 1,85-2,05 (2H, br), 2,70-3,00 (2H, br), 3,07 (3H, s), 3,20-3,40 (1H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,90 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 6,9, 1,2 Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,65-8,80 (2H, br).

Ejemplo 117

Producción de clorhidrato de N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 106 (1,0 g, 2,21 mmol) y trietilamina (269 mg, 2,66 mmol) en diclorometano (20 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (279 mg, 2,44 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (1,01 g) como un sólido blanco no cristalino.

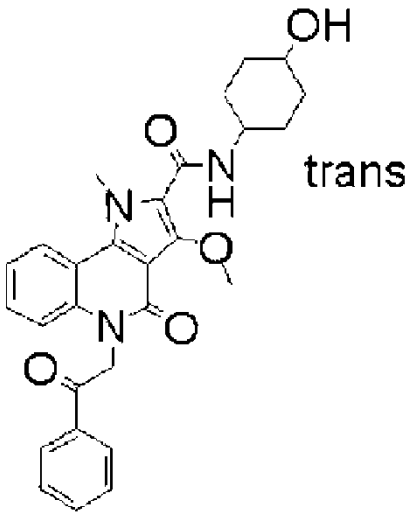
Una solución de la N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (200 mg, 0,43 mmol) obtenida, N-etilaminoetanol (228 mg, 2,55 mmol), diisopropiletilamina (330 mg, 2,55 mmol) y yoduro de sodio (64 mg, 0,43 mmol) en 1-butanol (5 mL) se agitó a 110 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo con respecto a acetato de etilo/metanol=20/1) para proporcionar N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (0,08 g) como un sólido blanco no cristalino.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,00-1,15 (0,75H, br), 1,20-1,35 (2,25H, m), 2,20-2,9 0 (4H, m), 3,16 (0,75H, s), 3,20 (2,25H, s), 3,50-3,95 (6H, m), 4,02-4,04 (3H, m), 5,85 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,55 (2H, t, J =7,5 Hz), 7,64-7,69 (1H, m), 7,80-7,84 (1H, m), 8,09-8,12 (2H, m).

A una solución del sólido blanco no cristalino obtenido en acetato de etilo (5 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL). Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 5 %) como un polvo blanco.

Ejemplo 118

Producción de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

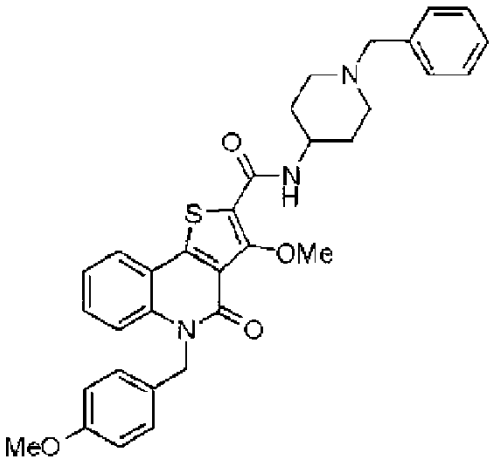


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 95 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (74,2 mg, 0,644 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,22-1,44 (4H, m), 1,83-1,92 (4H, m), 3,40-3,55 (1H, br), 3,68-3,85 (1H, br), 3,96 (3H, s), 4,30 (3H, s), 4,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,96 (2H, s), 7,28-7,38 (2H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 8,15-8,18 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 119

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

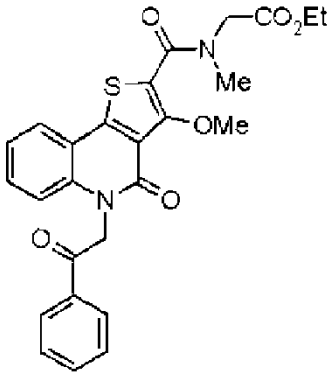


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1,17 g, 82 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (1,0 g, 2,52 mmol) y 4-amino-1-bencilpiridina (720 mg, 3,78 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-1,75 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, br d), 2,17 (2H, t, J = 10,2 Hz), 2,65-2,80 (2H, br d), 3,50 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, br), 4,08 (3H, s), 5,53 (2H, br s), 6,85-6,88 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,34 (5H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz).

Ejemplo 120

Producción de éster etílico de N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina

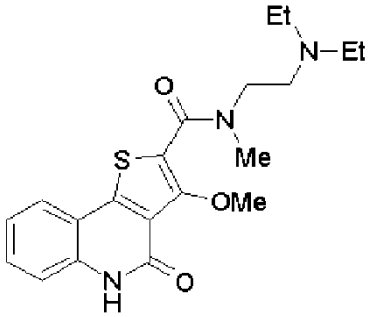


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (400 mg, 91 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 7 (350 mg, 0,89 mmol) y clorhidrato de éster etílico de sarcosina (204 mg, 1,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,24-1,35 (3H, m), 3,19 (1,2H, br s), 3,24 (1,8H, s), 3,98 (1,2H, br s), 4,08 (1,8H, s), 4,15-4,30 (4H, m), 5,86 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 7,53-7,58 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 121

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

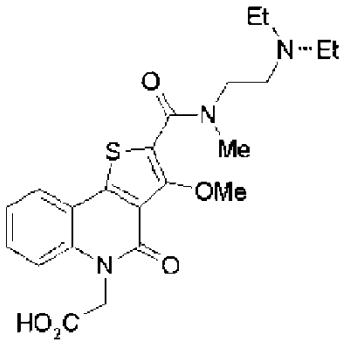


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 48 (4,10 g, 8,08 mol), ácido trifluoroacético (34 mL) y ácido trifluorometanosulfónico (6,6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a 80 ºC durante 2,5 horas. Luego de enfriarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se agregó al residuo acetato de etilo y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/2) para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 48 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,10 (6H, br), 2,20-2,70 (6H, br), 3,05 (3H, s), 3,40-3,60 (2H, br), 3,91 (3H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 11,75 (1H, s).

Ejemplo 122

Producción de ácido [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acético

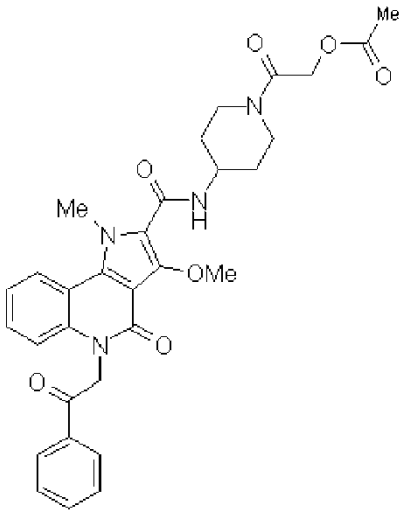


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 53 (670 mg, 1,41 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,0 mL) en etanol (7,0 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se concentró a presión reducida. Se agregó THF al residuo y, luego de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 92 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,35 (6H, br), 2,70-3,30 (9H, m), 3,70-3,85 (2H, br), 3,91 (3H, s), 5,06 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 123

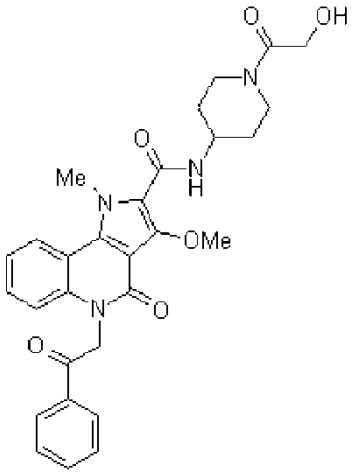
Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol), trietilamina (122 µL, 0,880 mmol) y THF (10 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (47,3 µL, 0,440 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para proporcionar el compuesto del título (171 mg, 75 %) como un polvo blanco. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,70 (2H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,80-3,00 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,31 (3H, s), 4,80 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 124

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



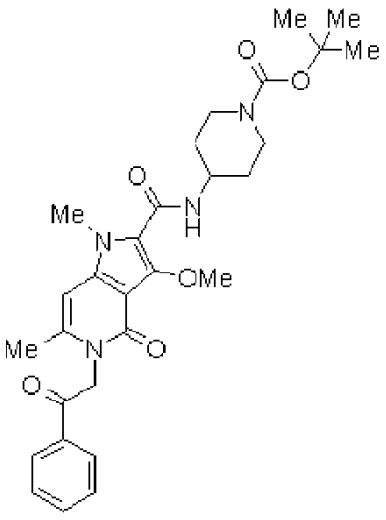
1. 1) Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo 123 (125 mg, 0,218 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) en THF (2 mL)-etanol (7 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1,5 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para proporcionar el compuesto del título (59,2 mg, 51 %) como cristales blancos.

2. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,65 (2H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,00-4,30 (4H, m), 4,31 (3H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz).

3. 2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 224 ºC

Ejemplo 125

Producción de 4-({[3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

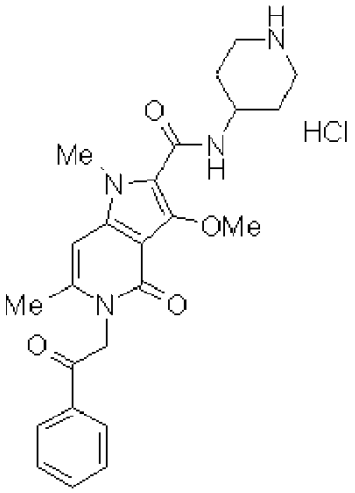


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (315 mg, 72 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 35 (290 mg, 0,818 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (212 mg, 1,06 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,29-1,51 (11H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,86-3,05 (2H, m), 3,77-3,90 (5H, m), 3,92-4,04 (4H, m), 5,62 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,55-7,66 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,11 (2H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 126

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

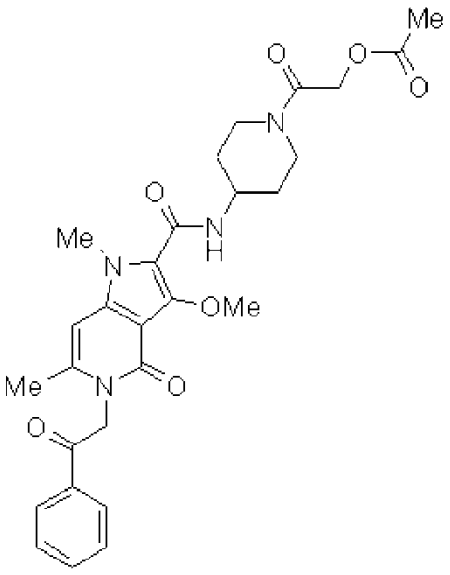


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 125 (300 mg, 0,559 mmol) y acetato de etilo (4 mL) se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 91 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,61-1,84 (2H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,92-3,12 (2H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,94-4,15 (4H, m), 5,62 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,68-7,81 (2H, m), 8,04-8,19 (2H, m), 8,64 (1H, br s), 8,87 (1H, br s).

Ejemplo 127

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

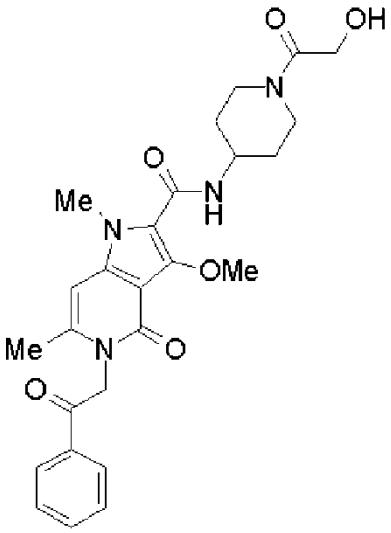


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (210 mg, 82 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 126 (225 mg, 0,476 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (61,4 µL, 0,571 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,26-1,64 (2H, m), 1,78-1,97 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,79-2,97 (1H, m), 3,09-3,25 (1H, m), 3,58-3,74 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,95-4,20 (5H, m), 4,79 (2H, s), 5,62 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,55-7,68 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo 128

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

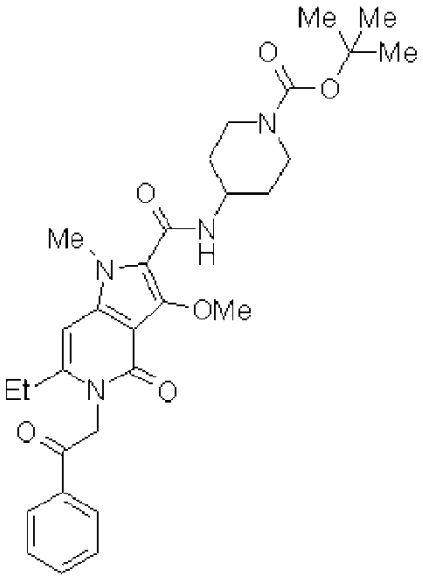


De la misma forma que en el Ejemplo 124, el compuesto del título (156 mg, 85 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 127 (200 mg, 0,373 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (0,5 mL), THF (2,5 mL) y etanol (5 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32-1,61 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,82-2,98 (1H, m), 3,04-3,20 (1H, m), 3,57-3,71 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,96-4,25 (7H, m), 4,50 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,61 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,55-7,67 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,07-8,16 (2H, m).

Ejemplo 129

Producción de 4-({[6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

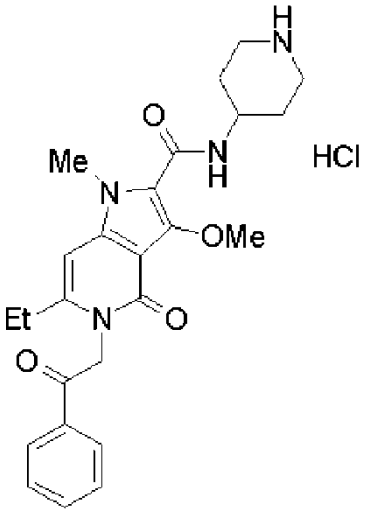


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 84 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 42 (100 mg, 0,271 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (70,7 mg, 0,353 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32-1,51 (11H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,85-3,04 (2H, m), 3,77-3,91 (5H, m), 3,91-4,05 (4H, m), 5,59 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,55-7,67 (3H, m), 7,69-7,79 (1H, m), 8,06-8,16 (2H, m).

Ejemplo 130

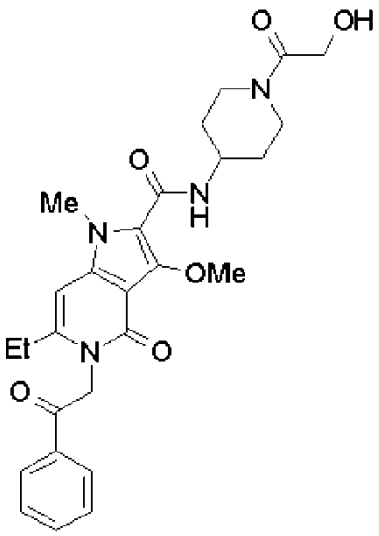
Producción de clorhidrato de 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



Una solución del compuesto del Ejemplo 129 (115 mg, 0,209 mmol) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4 mL) en acetato de etilo (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 131

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

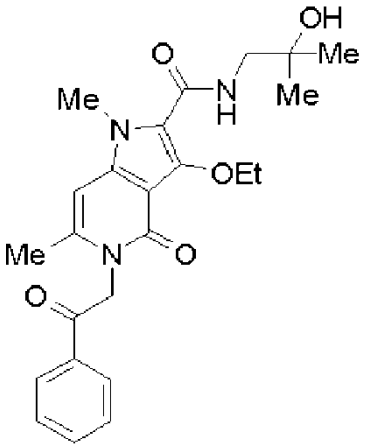


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 130 (90,0 mg, 0,185 mmol), trietilamina (76,9 µL, 0,555 mmol) y THF (5 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (23,8 µL, 0,221 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se disolvió en THF (1,2 mL)-etanol (2,5 mL). Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (250 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (0,5 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (61,2 mg, 65 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,23 (3H, m), 1,31-1,59 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,58 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,83-2,99 (1H, m), 3,04-3,21 (1H, m), 3,59-3,70 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,97-4,26 (7H, m), 4,49 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,59 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,56-7,67 (3H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo 132

Producción de 3-etoxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

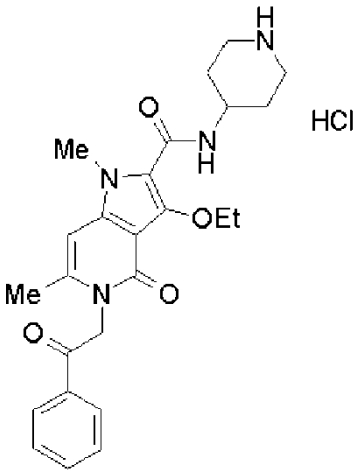


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65,8 mg, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 44 (100 mg, 0,271 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (31,5 mg, 0,353 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13 (6H, s), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,28 (3H, s), 3,24 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,90 (3H, s), 4,35 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,66 (1H, s), 5,61 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,69-7,79 (1H, m), 7,93 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo 133

Producción de clorhidrato de 3-etoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

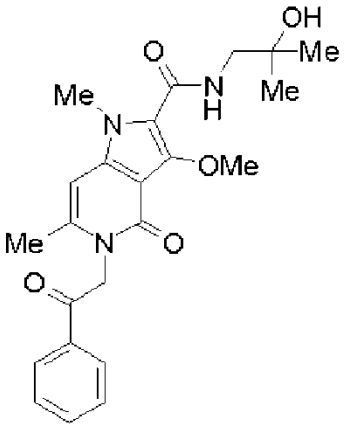


De la misma forma que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (303 mg, 95 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 44 (250 mg, 0,679 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (177 mg, 0,882 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,61-1,81 (2H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,94-3,10 (2H, m), 3,21-3,32 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,97-4,14 (1H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,62 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,69-7,81 (2H, m), 8,04-8,17 (2H, m), 8,85 (2H, br s).

Ejemplo 134

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

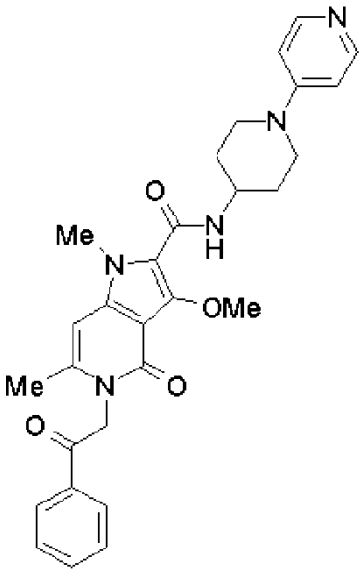


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (201 mg, 84 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 35 (200 mg, 0,564 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (65,4 mg, 0,734 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13 (6H, s), 2,29 (3H, s), 3,24 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,89 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,65 (1H, s), 5,62 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,56-7,66 (2H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 7,85 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo 135

Producción de 3-metoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

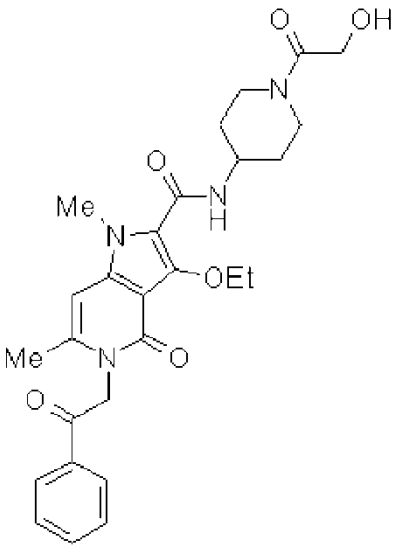


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (656 mg, 91 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 35 (500 mg, 1,41 mmol) y 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina (388 mg, 1,55 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,48-1,65 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,98-3,14 (2H, m), 3,77-3,90 (5H, m), 3,98 (3H, s), 4,01-4,15 (1H, m), 5,61 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,56-7,68 (3H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,05-8,20 (4H, m).

Ejemplo 136

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

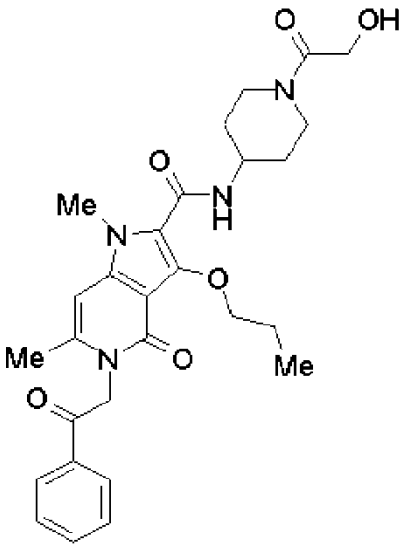


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 133 (200 mg, 0,423 mmol), trietilamina (122 µL, 0,880 mmol) y THF (10 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (47,3 µL, 0,440 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (7 mL) y THF (2 mL), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1,5 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 65 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31-1,57 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,80-2,95 (1H, m), 3,03-3,19 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,95-4,13 (3H, m), 4,18-4,28 (1H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,61 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,55-7,78 (4H, m), 8,06-8,14 (2H, m) .

Ejemplo 137

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

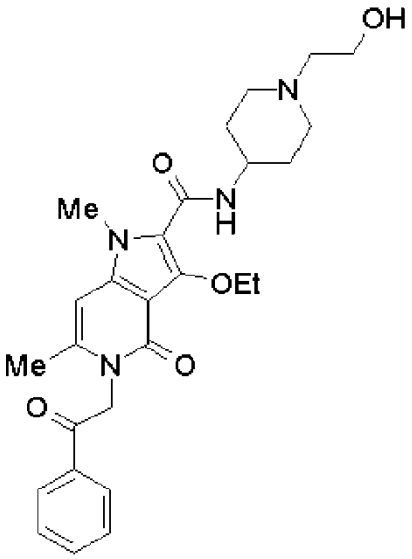


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (45,2 mg, 33 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 46 (100 mg, 0,262 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (61,1 mg, 0,314 mmol) y trietilamina (43,5 µL, 0,314 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,53 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,77-2,92 (1H, m), 3,00-3,17 (1H, m), 3,60-3,74 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,95-4,13 (3H, m), 4,25 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,62 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,55-7,67 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,05-8,16 (2H, m).

Ejemplo 138

Producción de 3-etoxi-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

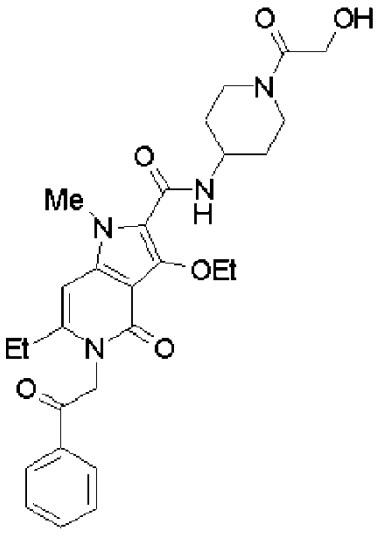


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (78,5 mg, 57 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 133 (135 mg, 0,277 mmol) y 2-bromoetanol (58,9 µL, 0,832 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,57 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,38 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,67-2,81 (2H, m,), 3,48 (2H, q, J = 6,2 Hz), 3,70-3,83 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,29-4,41 (3H, m), 5,61 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,56-7,68 (3H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,06-8,15 (2H, m).

Ejemplo 139

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



1. 1) A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 48 (74,0 mg, 0,194 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (49,1 mg, 0,252 mmol), HOBt (39,2 mg, 0,290 mmol) y trietilamina (34,9 µL, 0,252 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó WSCD (55,6 mg, 0,290 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se

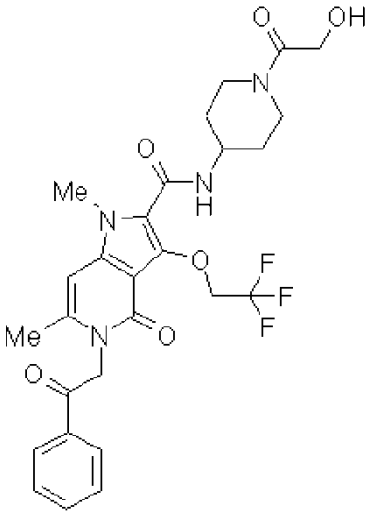
concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (61,2 mg, 60 %) como cristales blancos.

2. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,29 (6H, m), 1,32-1,56 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,80-2,94 (1H, m), 3,04-3,19 (1H, m), 3,59-3,72 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,95-4,14 (3H, m), 4,17-4,27 (1H, m), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,59 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,56-7,65 (2H, m), 7,66-7,77 (2H, m), 8,07-8,14 (2H, m).

3. 2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 204 ºC

Ejemplo 140

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



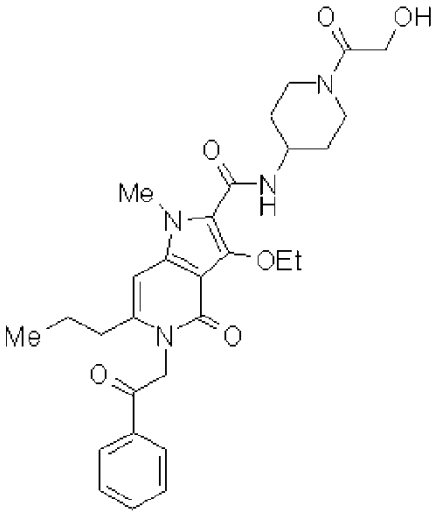
1. 1) A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 50 (70,0 mg, 0,166 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (42,0 mg, 0,216 mmol), HOBt (33,6 mg, 0,249 mmol) y trietilamina (29,9 µL, 0,216 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó WSCD (55,6 mg, 0,290 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (51,3 mg, 55 %) como cristales blancos.

2. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,22-1,50 (2H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,74-2,91 (1H, m), 3,01-3,16 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,95-4,13 (3H, m), 4,20-4,32 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,06 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,65 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 7,70-7,79 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m).

3. 2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 132 ºC

Ejemplo 141

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

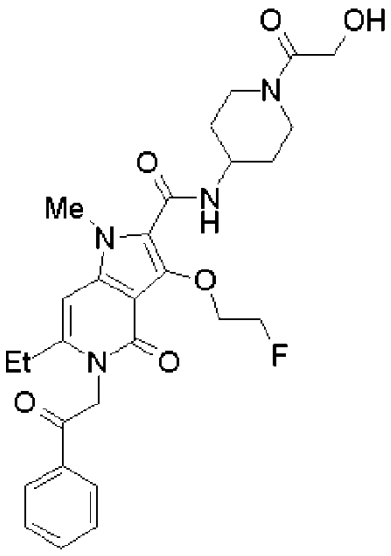


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 57 (200 mg, 0,504 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (128 mg, 0,656 mmol), HOBt (102 mg, 0,757 mmol) y trietilamina (90,8 µL, 0,656 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (145 mg, 0,757 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 83 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31-1,66 (4H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 2,81-2,95 (1H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 3,61-3,71 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,96-4,14 (3H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,55 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,56-7,77 (4H, m), 8,08-8,14 (2H, m).

Ejemplo 142

Producción de 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

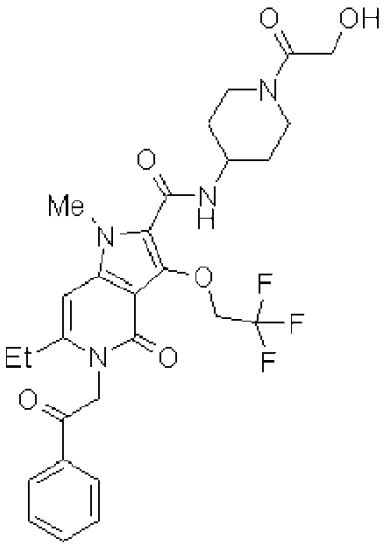


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 59 (202 mg, 0,504 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (128 mg, 0,656 mmol), HOBt (102 mg, 0,757 mmol) y trietilamina (90,8 µL, 0,656 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (145 mg, 0,757 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (219 mg, 80 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26-1,48 (2H, m), 1,87 (2H, s), 2,59 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,76-2,91 (1H, m), 3,01-3,17 (1H, m), 3,57-3,73 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,97-4,13 (3H, m), 4,18-4,32 (1H, m), 4,45-4,81 (5H, m), 5,59 (2H, s), 6,49-6,56 (1H, m), 7,55-7,66 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,06-8,16 (2H, m).

Ejemplo 143

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



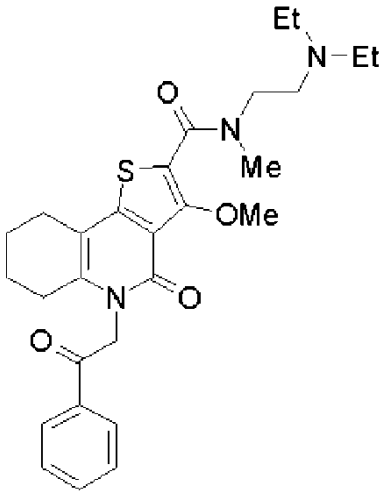
1. 1) A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 61 (230 mg, 0,527 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (133 mg, 0,685 mmol), HOBt (107 mg, 0,791 mmol) y trietilamina (95,0 µL, 0,685 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó WSCD (152 mg, 0,791 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 1/0), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 48 %) como cristales blancos.

2. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,13-1,49 (5H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,76-2,88 (1H, m), 3,02-3,15 (1H, m), 3,64-3,75 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,96-4,16 (3H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,05 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,63 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,78 (1H, m), 8,08-8,14 (2H, m).

3. 2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 159 ºC

Ejemplo 144

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

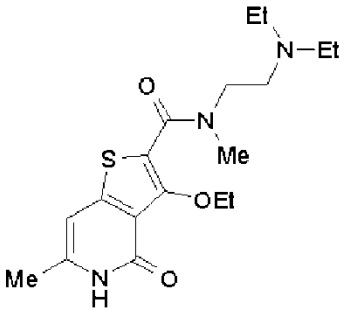


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (54,0 mg, 28 %) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 66 (150 mg, 0,377 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina (79,3 µL, 0,490 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,74-1,05 (6H, m), 1,67-1,85 (4H, m), 2,19-2,65 (10H, m), 3,03 (3H, s), 3,40-3,56 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,78 (1H, m), 8,07-8,16 (2H, m).

Ejemplo 145

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

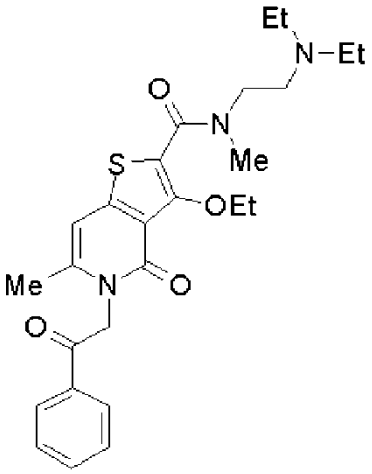


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 70 (2,50 g, 6,51 mmol), ácido clorhídrico 6N (15 mL) y DMF (15 mL) durante 15 horas en condiciones de reflujo. Luego de enfriarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se agregó agua (20 mL) al residuo. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera de manera sucesiva, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (568 mg, 24 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,05 (6H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,21 (3H, s), 2,25-2,65 (6H, m), 3,01 (3H, s), 3,40-3,55 (2H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,54 (1H, s), 11,41 (1H, s).

Ejemplo 146

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletilo)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

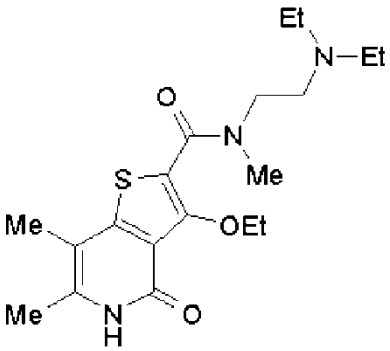


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 145 (300 mg, 0,821 mmol), bromuro de fenacilo (196 mg, 0,985 mmol), carbonato de potasio (272 mg, 1,97 mmol) y DMF (5 mL) a 60 ºC durante 15 horas. Luego de que se enfrió, se diluyó la mezcla con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera de manera sucesiva, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/9 a 10/0) para proporcionar el compuesto del título (51,2 mg, 13 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,70-1,05 (6H, m), 1,15-1,20 (3H, m), 2,25-2,65 (9H, m), 3,02 (3H, br s), 3,40-3,55 (2H, m), 4,05 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,66 (2H, s), 6,80-6,81 (1H, m), 7,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 147

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

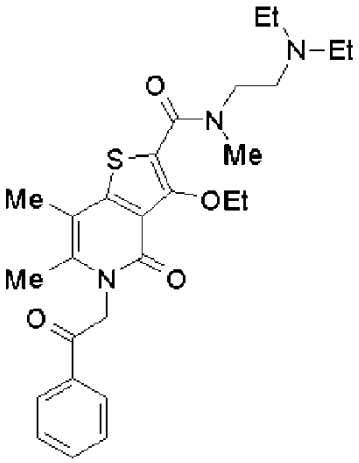


De la misma forma que en el Ejemplo 145, el compuesto del título (60 mg, 29 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 74 (220 mg, 0,55 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,80-1,10 (6H, m), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,17 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,48-2,73 (6H, m), 3,17 (3H, s), 3,61 (2H, br s), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 12,31 (1H, br s).

Ejemplo 148

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletilo)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

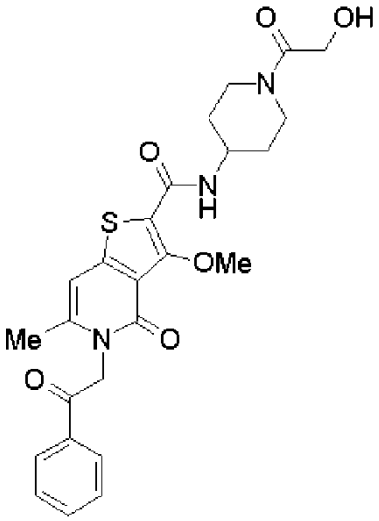


De la misma forma que en el Ejemplo 146, el compuesto del título (10 mg, 12 %) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 147 (60 mg, 0,16 mmol) y bromuro de fenacilo (196 mg, 0,985 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,80-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,21-2,80 (12H, m), 3,16 (3H, s), 3,62 (2H, br s), 4,22 (2H, q, J= 7,1 Hz), 5,67 (2H, s), 7,54 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,08 (2H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Ejemplo 149

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

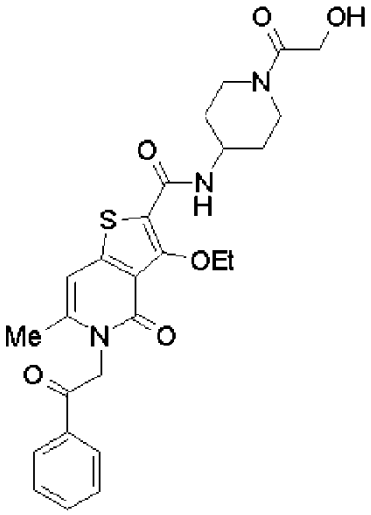


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (224 mg, 80 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 78 (200 mg, 0,560 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (142 mg, 0,727 mmol) y trietilamina (101 µL, 0,727 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,38-1,66 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,26-2,35 (3H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 3,03-3,18 (1H, m), 3,58-3,71 (1H, m), 3,94-4,14 (6H, m), 4,18-4,30 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,68 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,56-7,69 (3H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 8,07-8,16 (2H, m).

Ejemplo 150

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

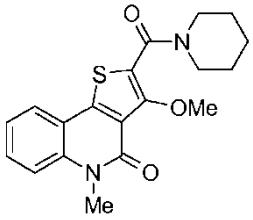


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (178 mg, 65 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 79 (200 mg, 0,538 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (142 mg, 0,727 mmol) y trietilamina (101 µL, 0,727 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,30 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,37-1,61 (2 H, m), 1,84-1,95 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,76-2,91 (1 H, m), 3,02-3,18 (1 H, m), 3,59-3,73 (1 H, m), 3,95-4,13 (3 H, m), 4,21-4,33 (3 H, m), 4,51 (1 H, t, J=5,4 Hz), 5,68 (2 H, s), 6,86 (1 H, s), 7,57-7,70 (3 H, m), 7,71-7,79 (1 H, m), 8,07-8,17 (2 H, m).

Ejemplo 151

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

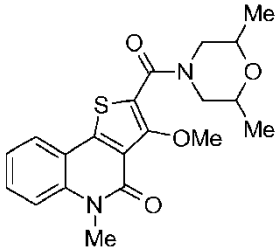


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y piperidina.

LC/MS 357 (M+H).

Ejemplo 152

Producción de 2-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

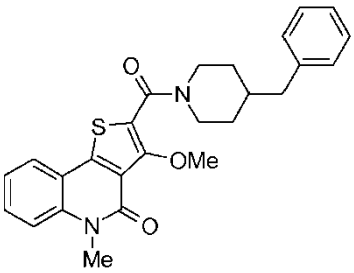


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2,6-dimetilmorfolino.

LC/MS 387 (M+H).

Ejemplo 153

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

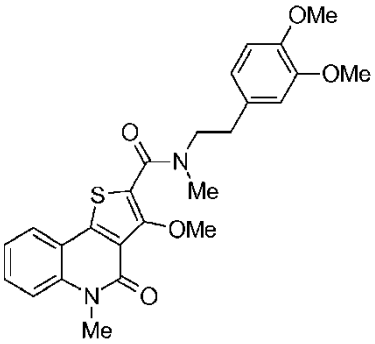


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 4-bencilpiperidina.

LC/MS 447 (M+H).

Ejemplo 154

Producción de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

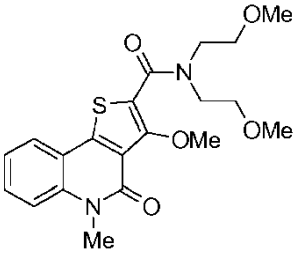


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/MS 467 (M+H).

Ejemplo 155

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

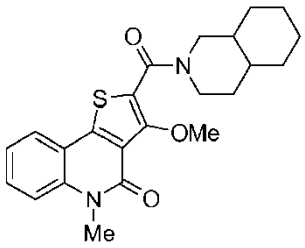


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-metoxi-N-(2-metoxifenil)etanamina.

LC/MS 405 (M+H).

Ejemplo 156

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(octahidroisoquinolina-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

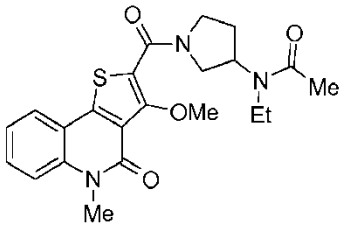


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y decahidroisoquinolina.

LC/MS 411 (M+H).

Ejemplo 157

Producción de N-etil-N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida

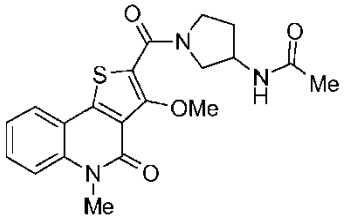


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 158

Producción de N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida

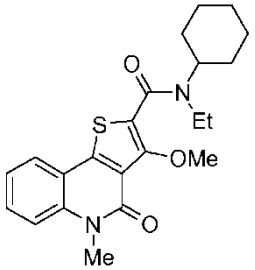


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 400 (M+H).

Ejemplo 159

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

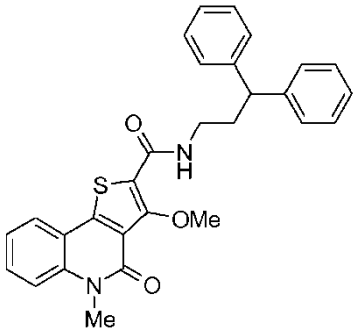


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N-etilciclohexanamina.

LC/MS 399 (M+H).

Ejemplo 160

Producción de N-(3,3-difenilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

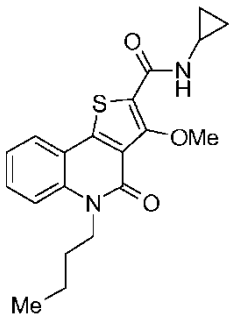


Una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 84 en DMF (0,10 M, 0,601 mL, 60 µmol) se diluyó con DMF (0,200 mL), y se agregó una solución de 3,3-difenilpropan-1-amina en DMF (1,0 M, 0,062 mL, 62 µmol) y una solución de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF (0,50 M, 0,134 mL, 67 µmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y agua (1 mL) a la mezcla de reacción. Luego de agitarse durante 2,5 horas, se agregó bicarbonato de sodio (7 mg) y se agitó la mezcla. La capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la capa acuosa, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21,9 mg, 76 %).

LC/MS 483 (M+H).

Ejemplo 161

Producción de 5-butil-N-ciclopropil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

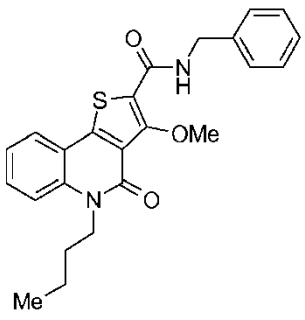


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y ciclopropanamina.

LC/MS 371 (M+H).

Ejemplo 162

Producción de N-bencil-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

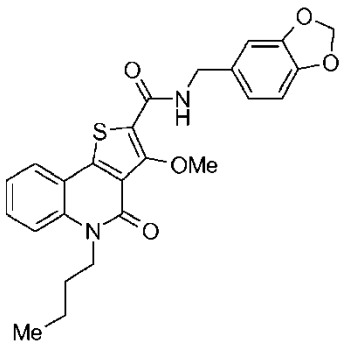


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-fenilmetanamina.

LC/MS 421 (M+H).

Ejemplo 163

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

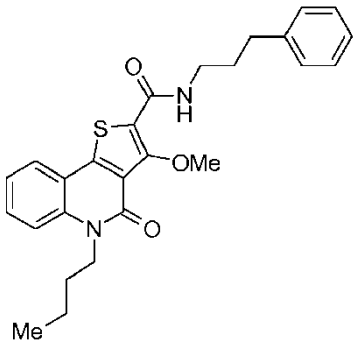


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 465 (M+H).

Ejemplo 164

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

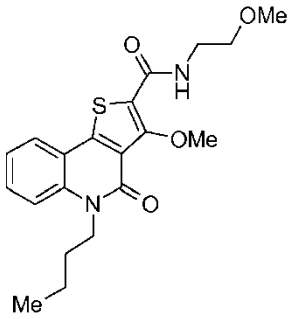


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/MS 449 (M+H).

Ejemplo 165

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

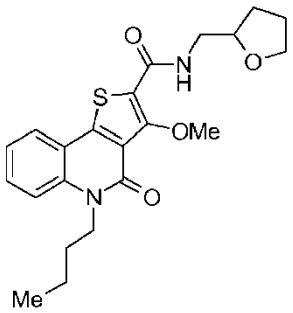


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-metoxietanamina.

LC/MS 389 (M+H).

Ejemplo 166

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

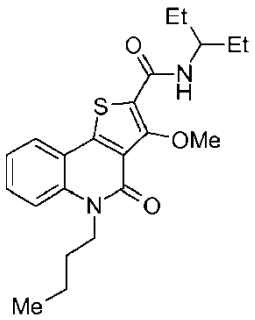


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 415 (M+H).

Ejemplo 167

Producción de 5-butil-N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

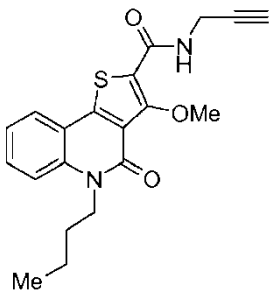


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y pentan-3-amina.

LC/MS 401 (M+H).

Ejemplo 168

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

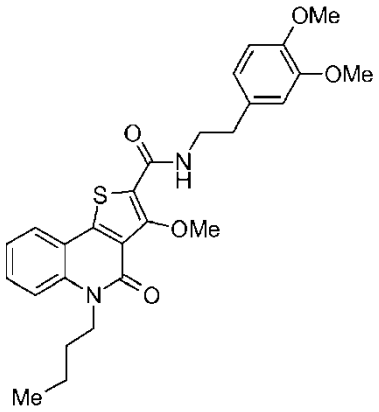


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y prop-2-in-1-amina.

LC/MS 369 (M+H).

Ejemplo 169

Producción de 5-butil-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

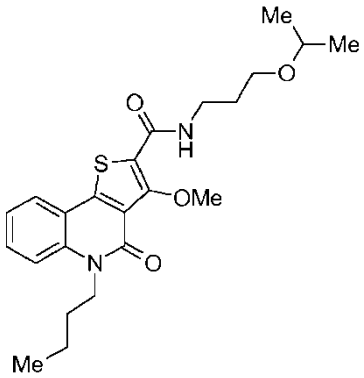


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/MS 495 (M+H).

Ejemplo 170

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

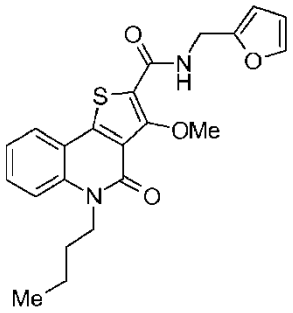


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/MS 431 (M+H).

Ejemplo 171

Producción de 5-butil-N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

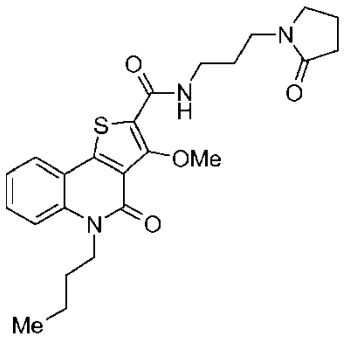


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 411 (M+H).

Ejemplo 172

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

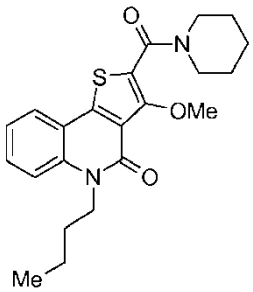


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/MS 456 (M+H).

Ejemplo 173

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

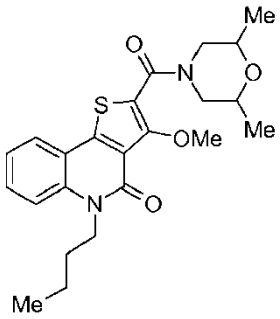


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y piperidina.

LC/MS 399 (M+H).

Ejemplo 174

Producción de 5-butil-2-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

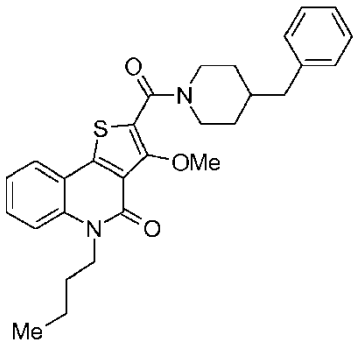


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2,6-dimetilmorfolino.

LC/MS 429 (M+H).

Ejemplo 175

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

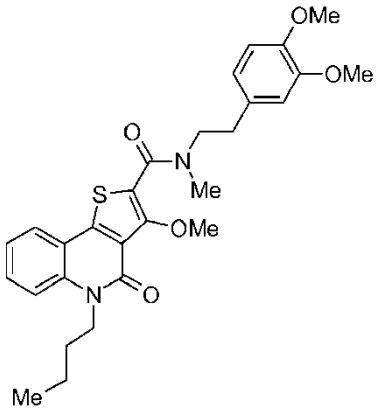


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 4-bencilpiperidina.

LC/MS 489 (M+H).

Ejemplo 176

Producción de 5-butil-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

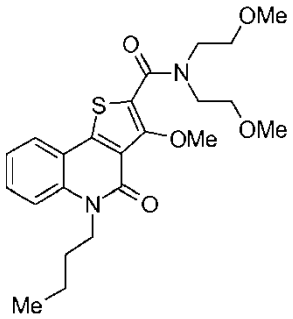


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/MS 509 (M+H).

Ejemplo 177

Producción de 5-butil-3-metoxi-N,N-bis-(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

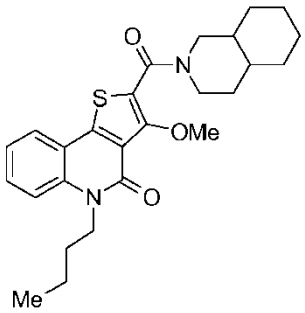


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-metoxi-N-(2-metoxifenil)etanamina.

LC/MS 447 (M+H).

Ejemplo 178

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(octahidroisoquinolina-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

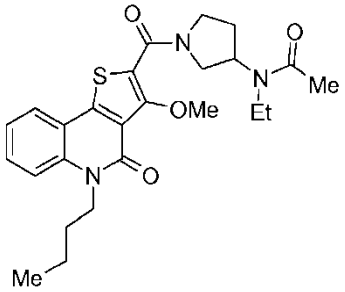


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y decahidroisoquinolina.

LC/MS 453 (M+H).

Ejemplo 179

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-etilacetamida

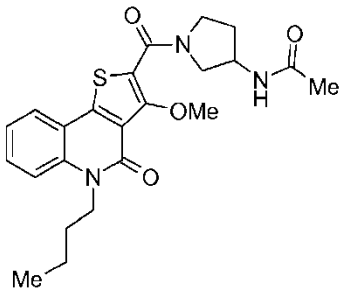


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 470 (M+H).

Ejemplo 180

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida

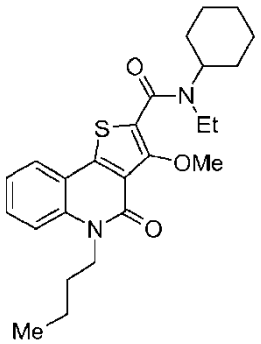


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 442 (M+H).

Ejemplo 181

Producción de 5-butil-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

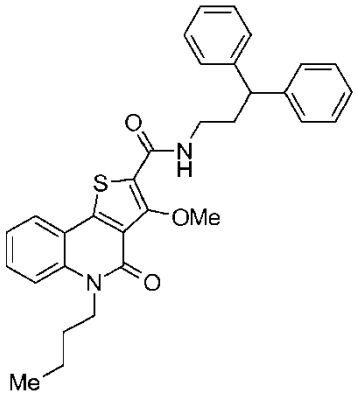


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N-etilciclohexanamina.

LC/MS 441 (M+H).

Ejemplo 182

Producción de 5-butil-N-(3,3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

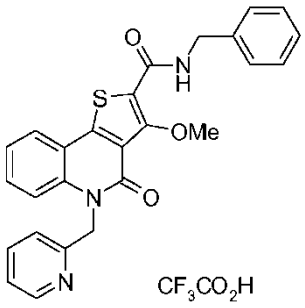


De la misma forma que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3,3-difenilpropan-l-amina.

LC/MS 525 (M+H).

Ejemplo 183

Producción de trifluoroacetato de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

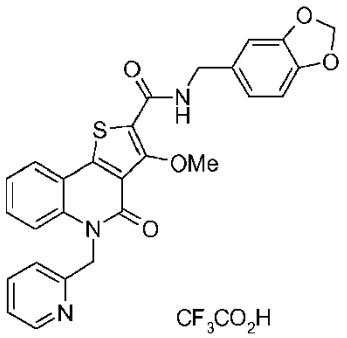


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-fenilmetanamina.

LC/MS 456 (M+H).

Ejemplo 184

Producción de trifluoroacetato de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

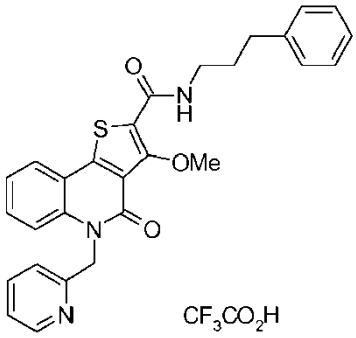


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 500 (M+H).

Ejemplo 185

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

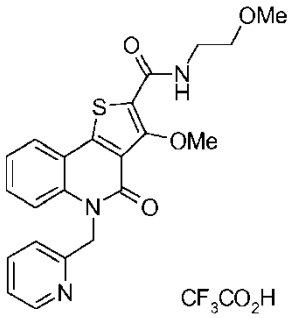


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/MS 484 (M+H).

Ejemplo 186

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

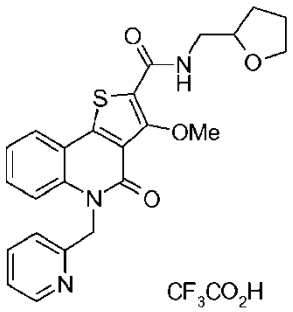


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-metoxietanamina.

LC/MS 424 (M+H).

Ejemplo 187

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

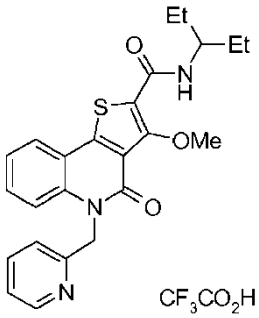


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 450 (M+H).

Ejemplo 188

Producción de trifluoroacetato de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

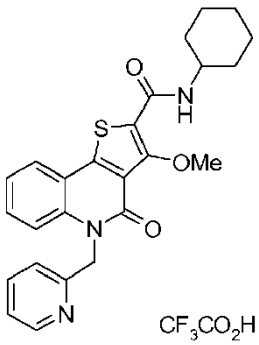


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y pentan-3-amina.

LC/MS 436 (M+H).

Ejemplo 189

Producción de trifluoroacetato de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

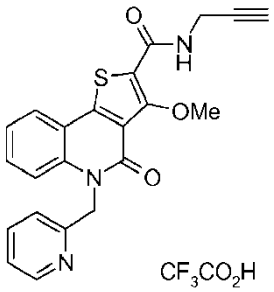


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y ciclohexanamina.

LC/MS 448 (M+H).

Ejemplo 190

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

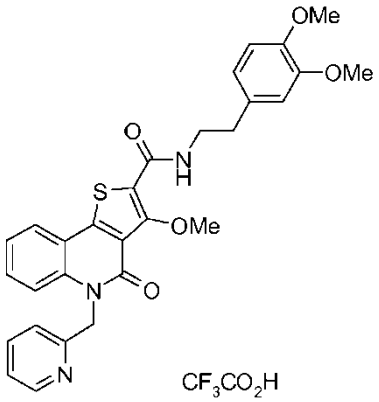


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y prop-2-in-1-amina.

LC/MS 404 (M+H).

Ejemplo 191

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

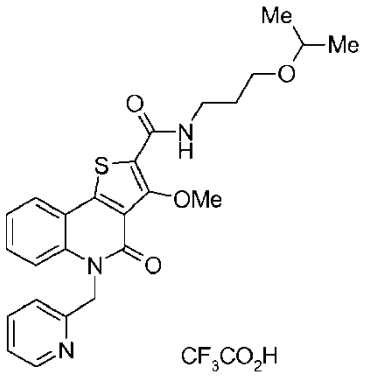


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/MS 530 (M+H).

Ejemplo 192

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

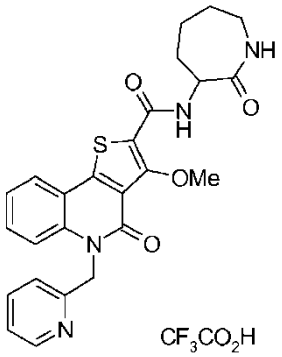


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/MS 466 (M+H).

Ejemplo 193

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

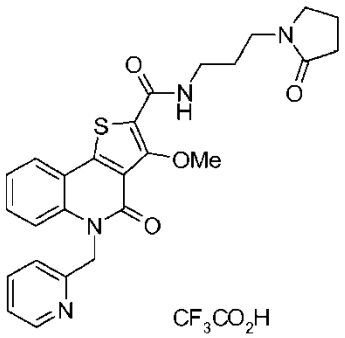


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 194

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

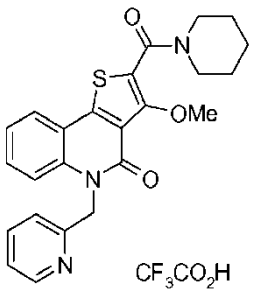


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/MS 491 (M+H).

Ejemplo 195

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

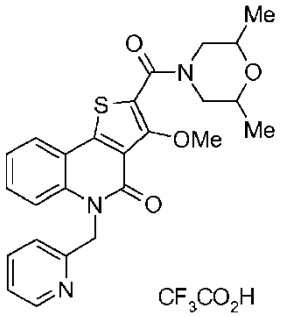


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y piperidina.

LC/MS 434 (M+H).

Ejemplo 196

Producción de trifluoroacetato de 2-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

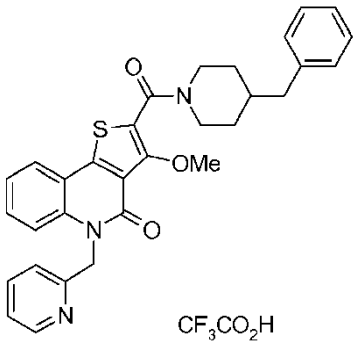


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2,6-dimetilmorfolino.

LC/MS 464 (M+H).

Ejemplo 197

Producción de trifluoroacetato de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

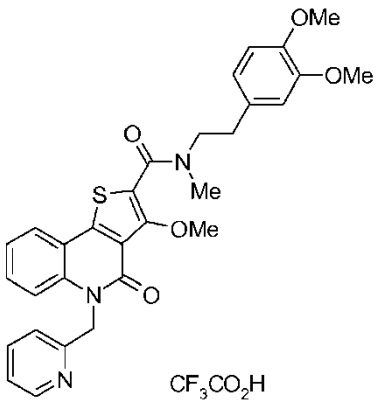


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 4-bencilpiperidina.

LC/MS 524 (M+H).

Ejemplo 198

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

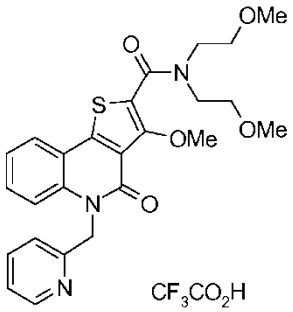


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/MS 544 (M+H).

Ejemplo 199

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

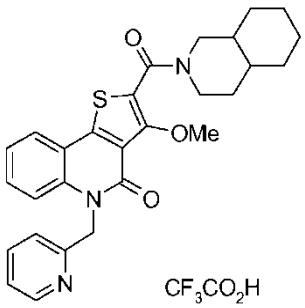


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-metoxi-N-(2-metoxifenil)etanamina.

LC/MS 482 (M+H).

Ejemplo 200

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

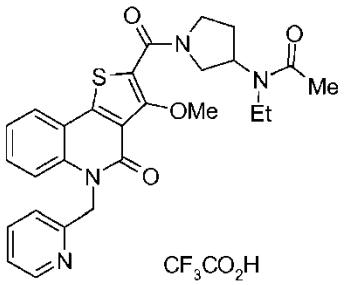


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y decahidroisoquinolina.

LC/MS 488 (M+H).

Ejemplo 201

Producción de trifluoroacetato de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida

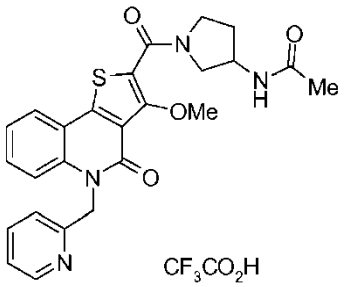


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 505 (M+H).

Ejemplo 202

Producción de trifluoroacetato de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida

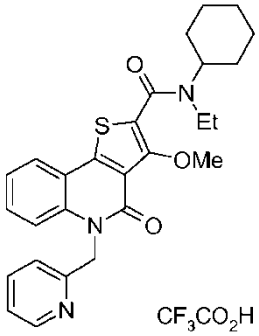


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 203

Producción de trifluoroacetato de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

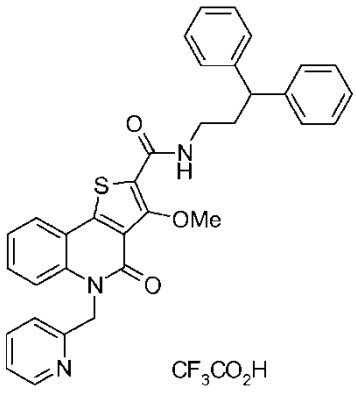


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N-etilciclohexanamina.

LC/MS 476 (M+H).

Ejemplo 204

Producción de trifluoroacetato de N-(3,3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

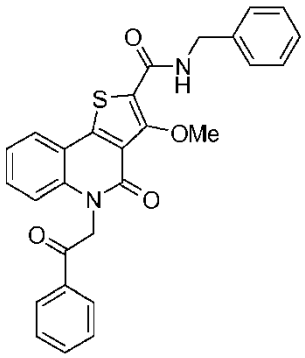


De la misma forma que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3,3-difenilpropan-1-amina.

LC/MS 560 (M+H).

Ejemplo 205

Producción de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

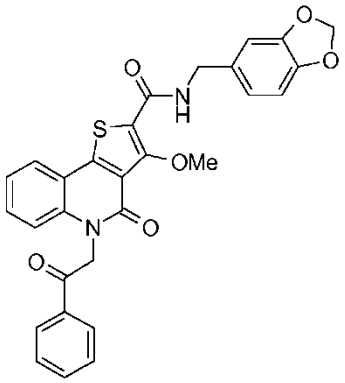


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-fenilmetanamina.

LC/MS 483 (M+H).

Ejemplo 206

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

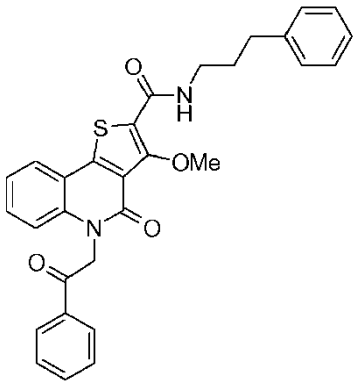


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 527 (M+H).

Ejemplo 207

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

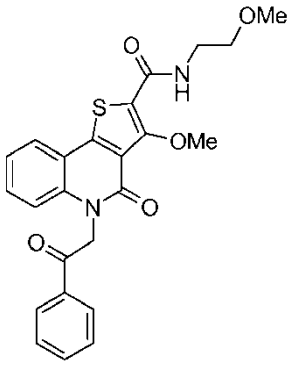


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/MS 511 (M+H).

Ejemplo 208

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

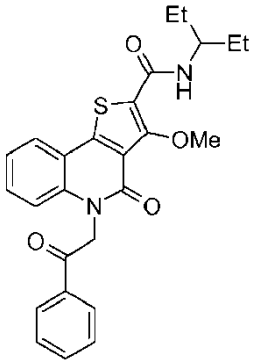


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-metoxietanamina.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 209

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

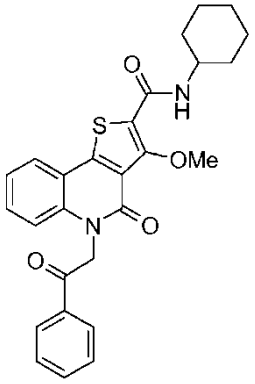


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y pentan-3-amina.

LC/MS 463 (M+H).

Ejemplo 210

Producción de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

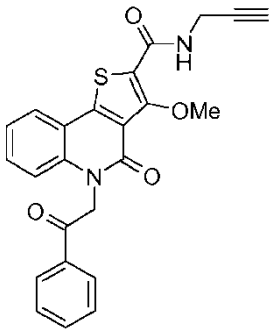


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y ciclohexanamina.

LC/MS 475 (M+H).

Ejemplo 211

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

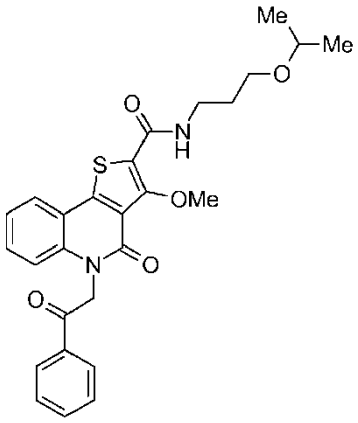


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y prop-2-in-1-amina.

LC/MS 431 (M+H).

Ejemplo 212

Producción de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

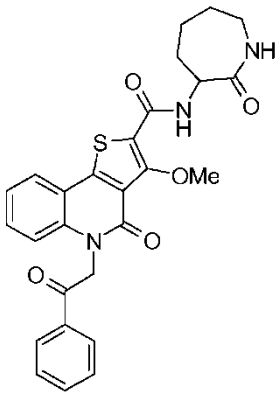


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 213

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

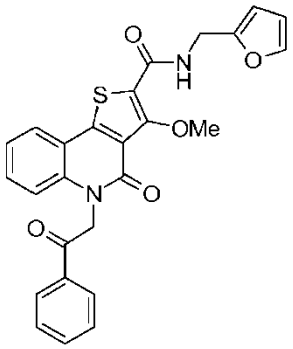


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/MS 504 (M+H).

Ejemplo 214

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

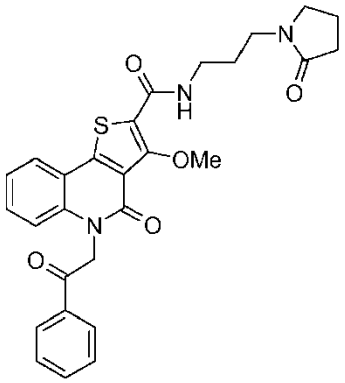


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 473 (M+H).

Ejemplo 215

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

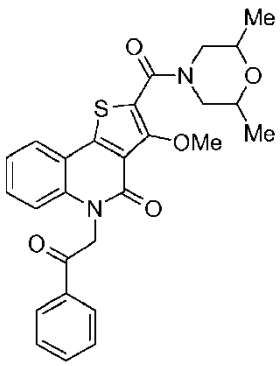


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/MS 518 (M+H).

Ejemplo 216

Producción de 2-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

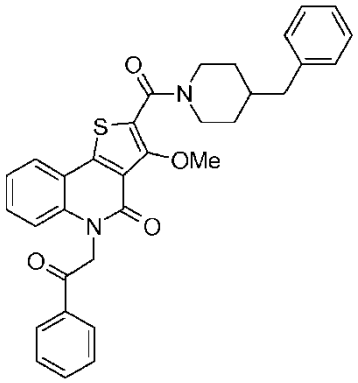


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2,6-dimetilmorfolino.

LC/MS 491 (M+H).

Ejemplo 217

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

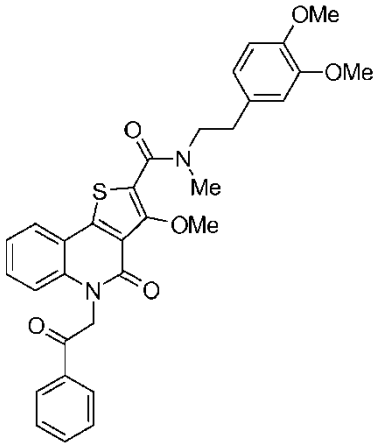


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 4-bencilpiperidina.

LC/MS 551 (M+H).

Ejemplo 218

Producción de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

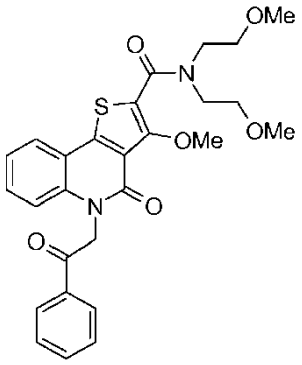


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/MS 571 (M+H).

Ejemplo 219

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

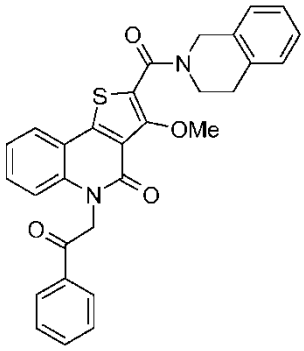


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-metoxi-N-(2-metoxifenil)etanamina.

LC/MS 509 (M+H).

Ejemplo 220

Producción de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

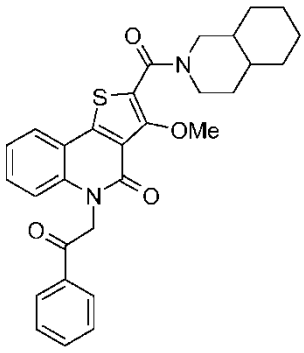


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

LC/MS 509 (M+H).

Ejemplo 221

Producción de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

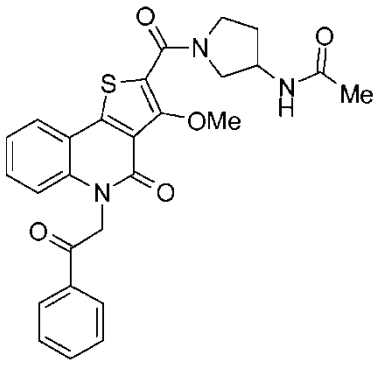


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y decahidroisoquinolina.

LC/MS 515 (M+H).

Ejemplo 222

Producción de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida

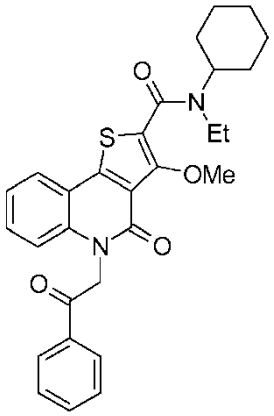


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/MS 504 (M+H).

Ejemplo 223

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

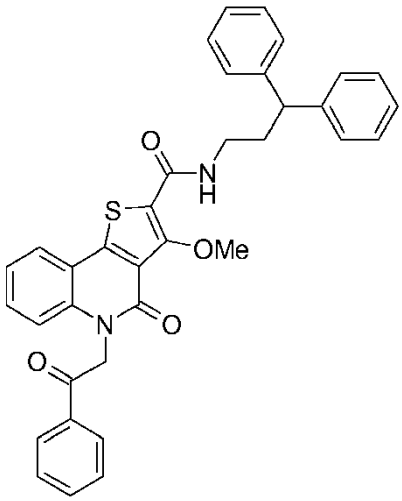


De la misma forma que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y N-etilciclohexanamina.

LC/MS 503 (M+H).

Ejemplo 224

Producción de N-(3,3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

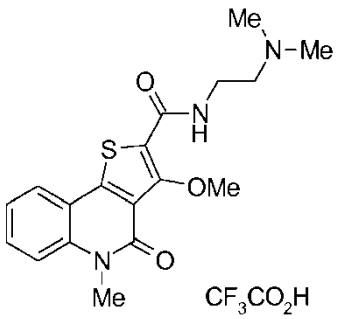


De la misma forma que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 3,3-difenilpropan-1-amina.

LC/MS 587 (M+H).

Ejemplo 225

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

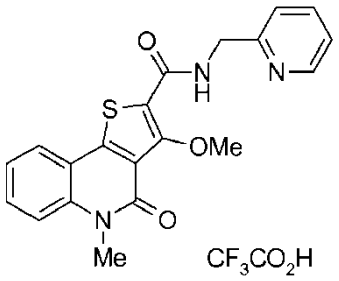


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N,N-dimetiletano-1,2-diamina.

LC/MS 360 (M+H).

Ejemplo 226

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

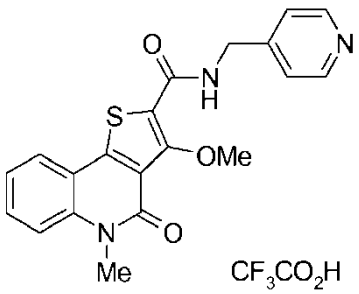


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/MS 380 (M+H).

Ejemplo 227

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

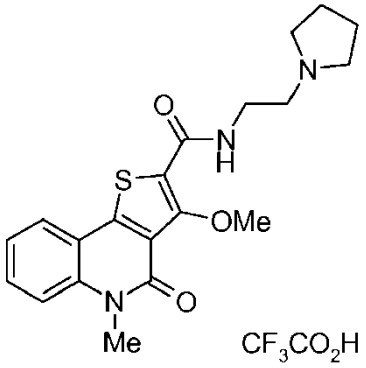


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/MS 380 (M+H).

Ejemplo 228

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

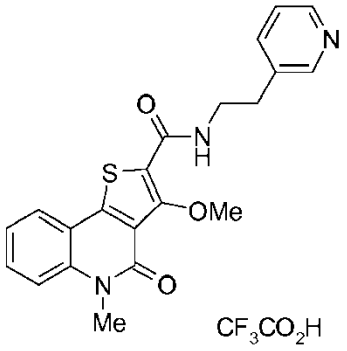


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/MS 386 (M+H).

Ejemplo 229

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

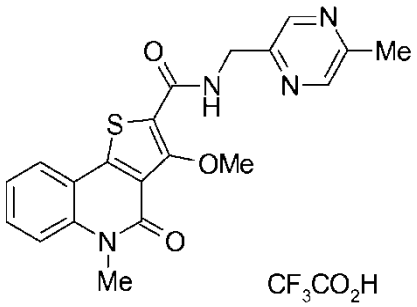


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/MS 394 (M+H).

Ejemplo 230

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

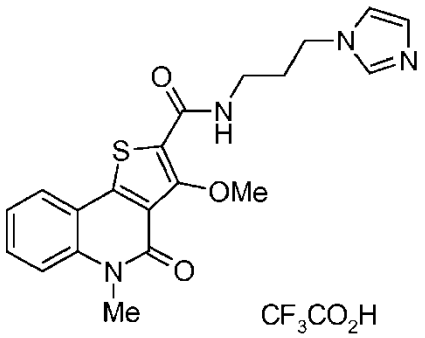


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/MS 395 (M+H).

Ejemplo 231

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

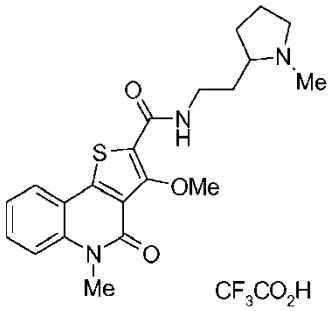


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 397 (M+H).

Ejemplo 232

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

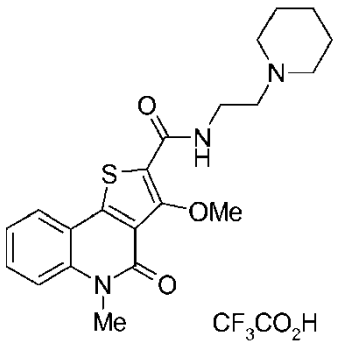


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/MS 400 (M+H).

Ejemplo 233

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

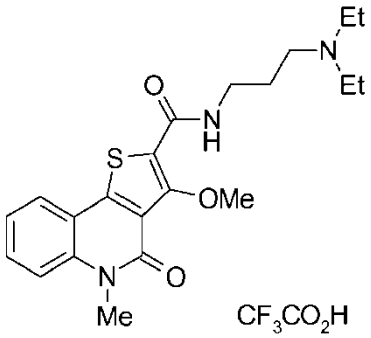


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/MS 400 (M+H).

Ejemplo 234

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

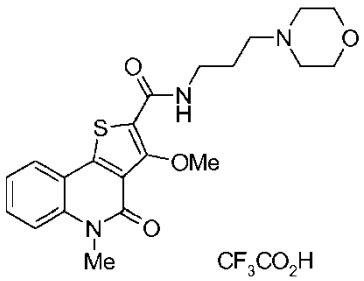


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 402 (M+H).

Ejemplo 235

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

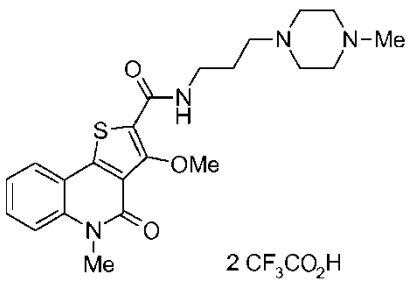


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/MS 416 (M+H).

Ejemplo 236

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

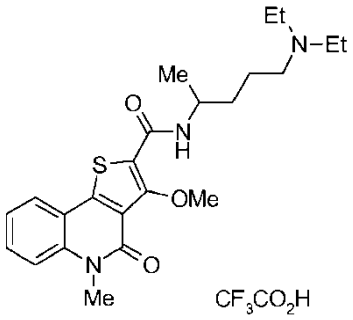


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 429 (M+H).

Ejemplo 237

Producción de trifluoroacetato de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

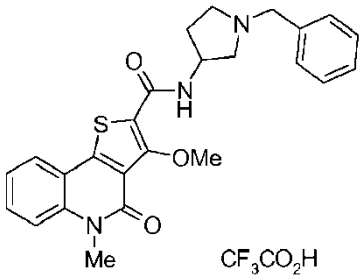


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/MS 430 (M+H).

Ejemplo 238

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

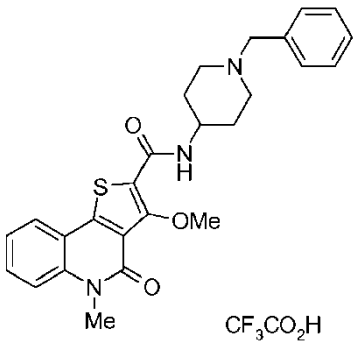


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 448 (M+H).

Ejemplo 239

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

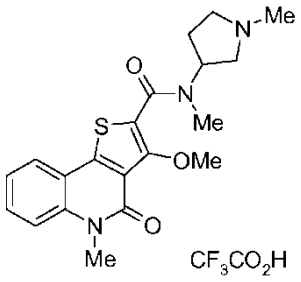


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/MS 462 (M+H).

Ejemplo 240

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

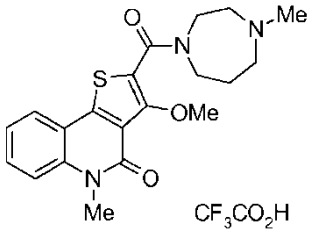


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 386 (M+H).

Ejemplo 241

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

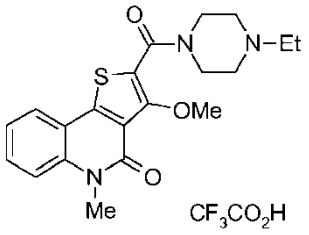


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/MS 386 (M+H).

Ejemplo 242

Producción de trifluoroacetato de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

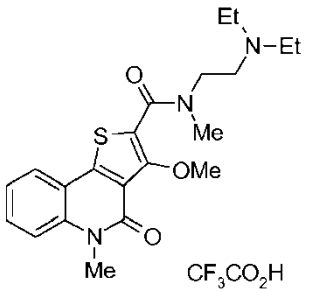


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-etilpiperazina.

LC/MS 386 (M+H).

Ejemplo 243

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

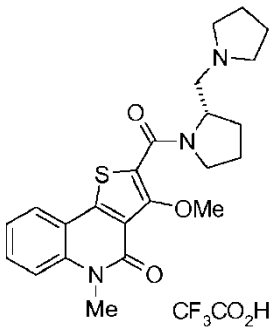


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 402 (M+H).

Ejemplo 244

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

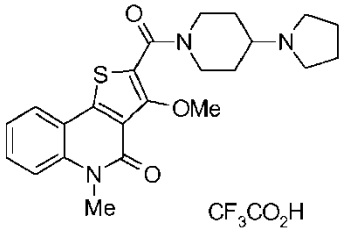


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/MS 426 (M+H).

Ejemplo 245

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

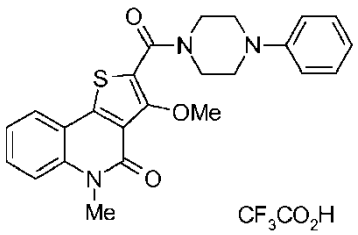


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/MS 426 (M+H).

Ejemplo 246

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

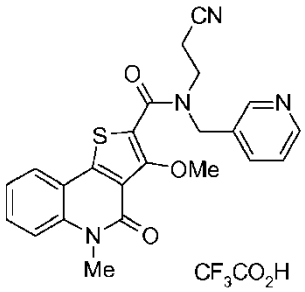


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-fenilpiperazina.

LC/MS 434 (M+H).

Ejemplo 247

Producción de trifluoroacetato de N-(2-cienoetil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

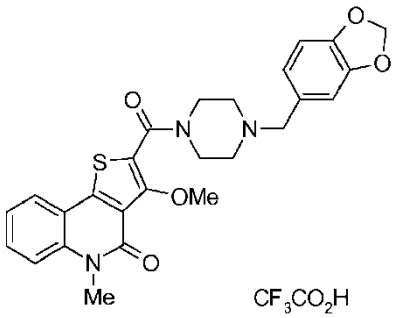


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/MS 433 (M+H).

Ejemplo 248

Producción de trifluoroacetato de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

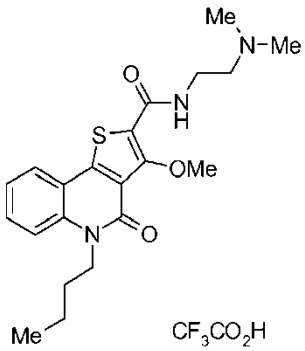


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 84 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/MS 492 (M+H).

Ejemplo 249

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

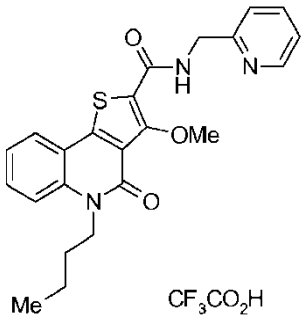


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N,N-dimetiletano-1,2-diamina.

LC/MS 402 (M+H).

Ejemplo 250

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

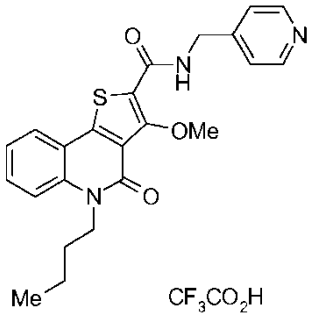


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/MS 422 (M+H).

Ejemplo 251

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

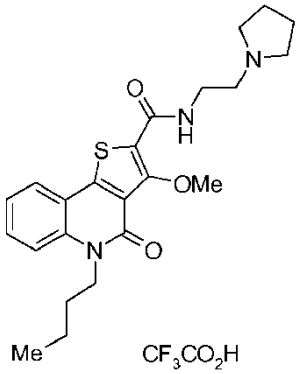


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/MS 422 (M+H).

Ejemplo 252

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

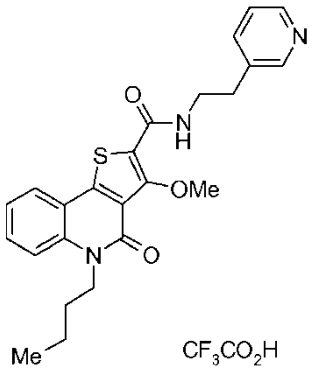


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 253

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

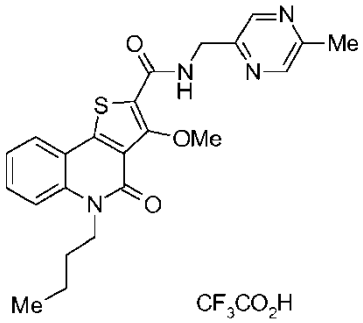


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/MS 436 (M+H).

Ejemplo 254

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

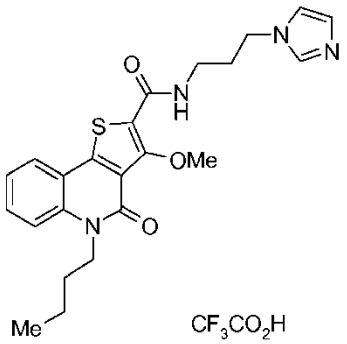


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/MS 437 (M+H).

Ejemplo 255

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

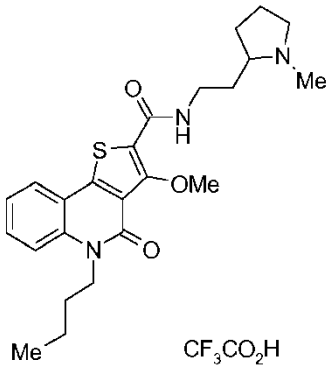


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 439 (M+H).

Ejemplo 256

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

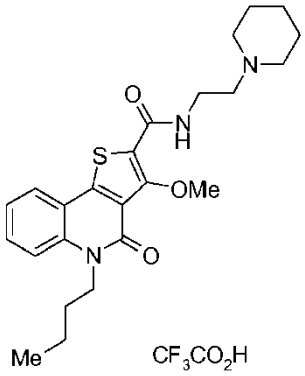


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/MS 442 (M+H).

Ejemplo 257

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

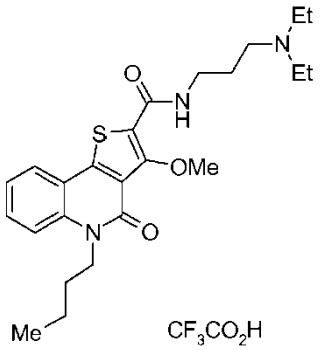


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/MS 442 (M+H).

Ejemplo 258

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

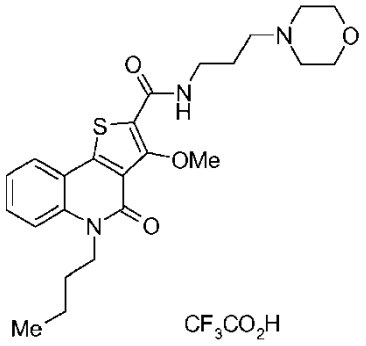


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 259

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

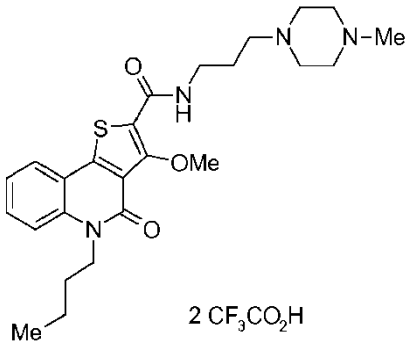


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/MS 458 (M+H).

Ejemplo 260

Producción de ditrifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

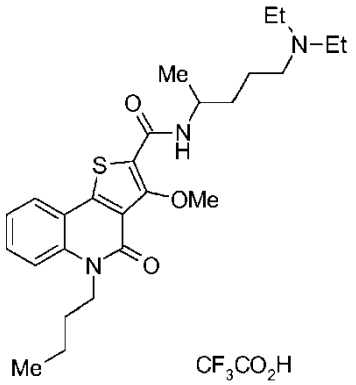


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 471 (M+H).

Ejemplo 261

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

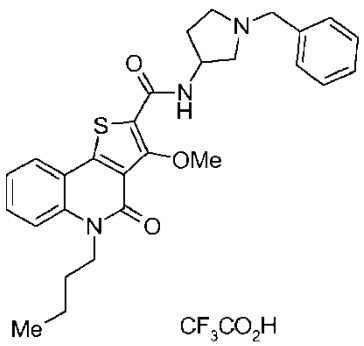


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/MS 472 (M+H).

Ejemplo 262

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

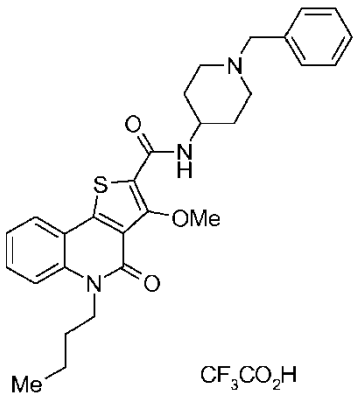


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 490 (M+H).

Ejemplo 263

Producción de trifluoroacetato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

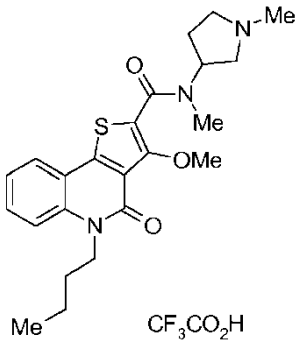


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/MS 504 (M+H).

Ejemplo 264

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

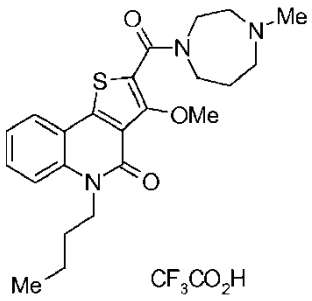


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 265

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

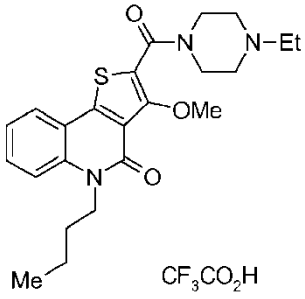


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 266

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

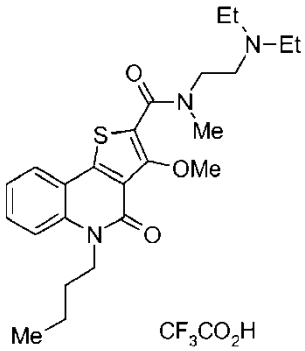


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-etilpiperazina.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 267

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

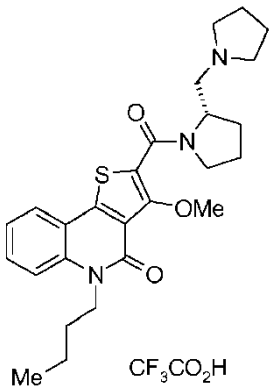


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 268

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

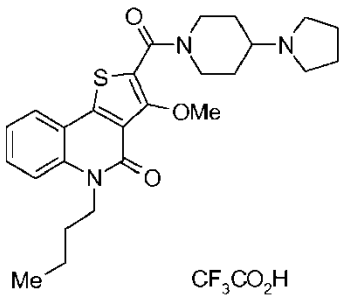


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/MS 468 (M+H).

Ejemplo 269

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

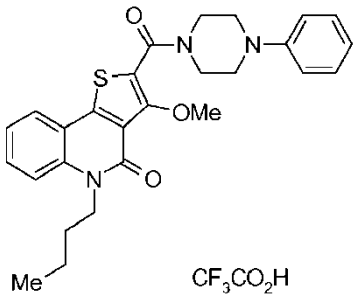


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/MS 468 (M+H).

Ejemplo 270

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

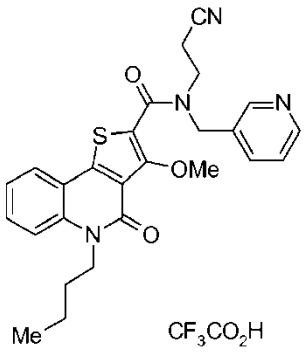


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-fenilpiperazina.

LC/MS 476 (M+H).

Ejemplo 271

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-(2-cienoetil)-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

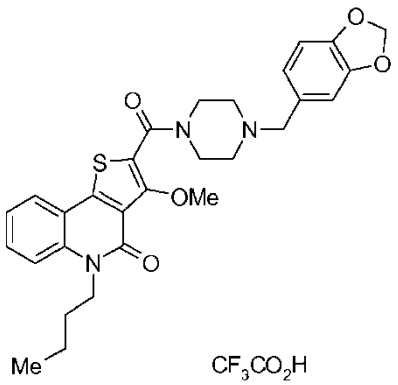


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/MS 475 (M+H).

Ejemplo 272

Producción de trifluoroacetato de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

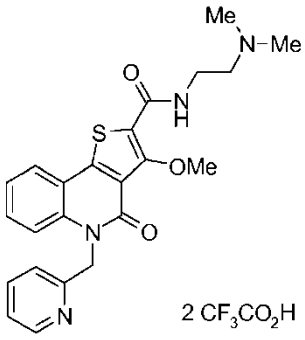


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/MS 534 (M+H).

Ejemplo 273

Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

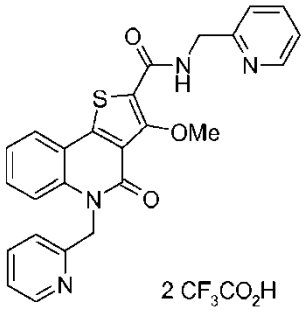


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N,N-dimetiletano-1,2-diamina.

LC/MS 437 (M+H).

Ejemplo 274

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N,5-bis(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

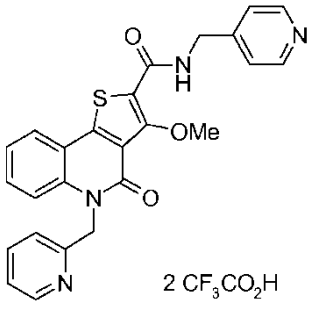


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/MS 457 (M+H).

Ejemplo 275

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

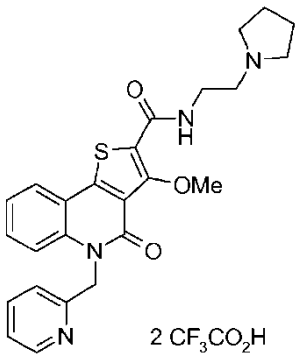


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/MS 457 (M+H).

Ejemplo 276

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

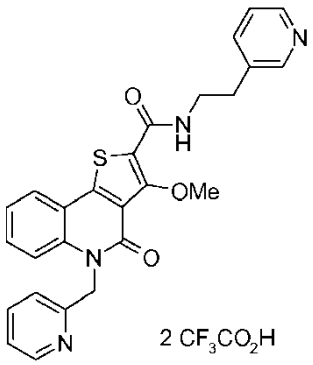


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/MS 463 (M+H).

Ejemplo 277

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

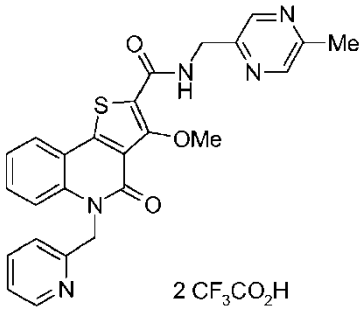


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/MS 471 (M+H).

Ejemplo 278

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

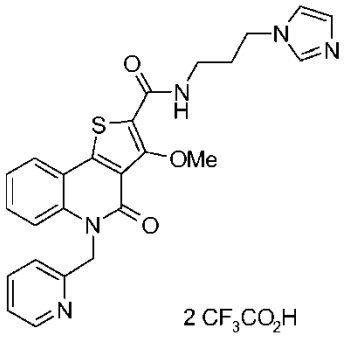


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/MS 472 (M+H).

Ejemplo 279

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

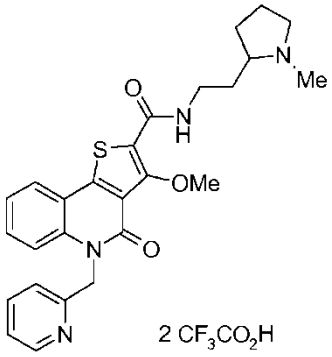


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 474 (M+H).

Ejemplo 280

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

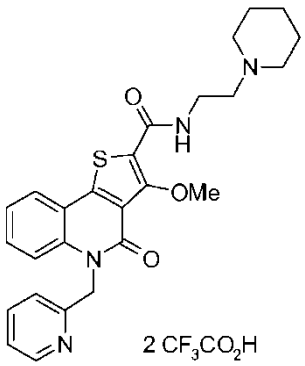


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 281

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

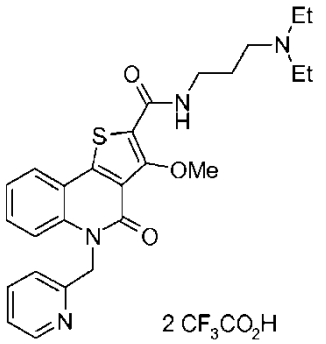


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 282

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

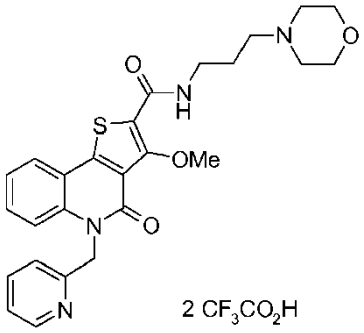


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 479 (M+H).

Ejemplo 283

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

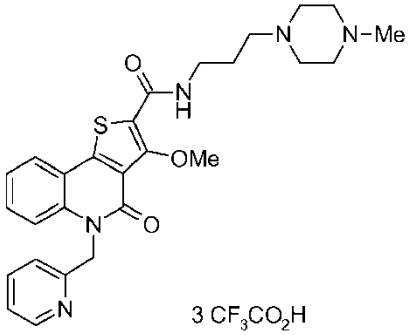


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 284

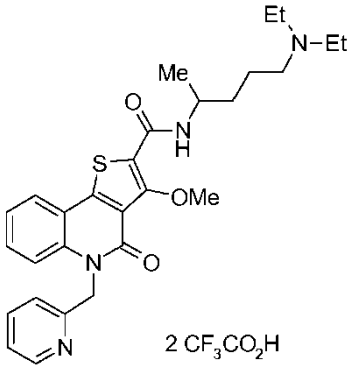
Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

Ejemplo 285

Producción de ditrifluoroacetato de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

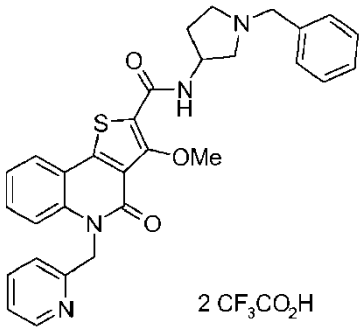


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/MS 507 (M+H).

Ejemplo 286

Producción de ditrifluoroacetato de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

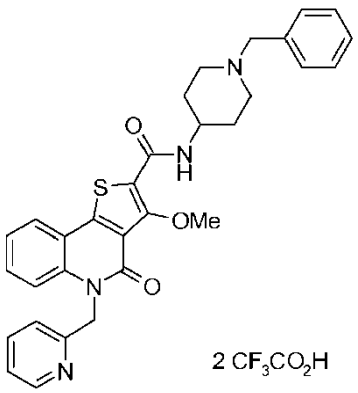


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 525 (M+H).

Ejemplo 287

Producción de ditrifluoroacetato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

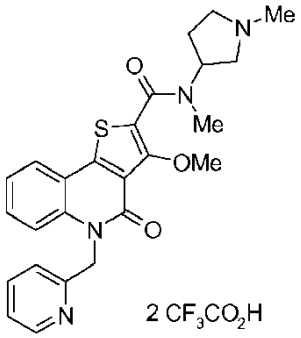


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/MS 539 (M+H).

Ejemplo 288

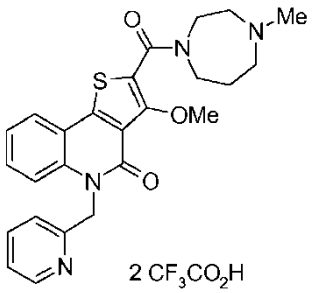
Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 289

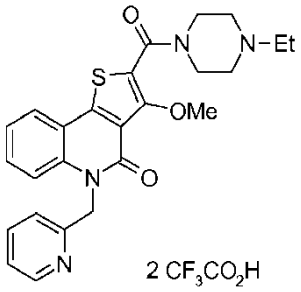
Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-metil-1,4-diazepano.

Ejemplo 290

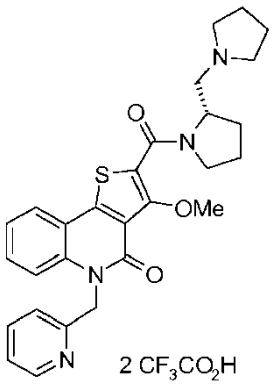
Producción de ditrifluoroacetato de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-etilpiperazina.

Ejemplo 291

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

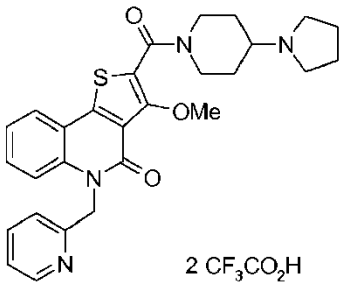


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/MS 503 (M+H).

Ejemplo 292

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

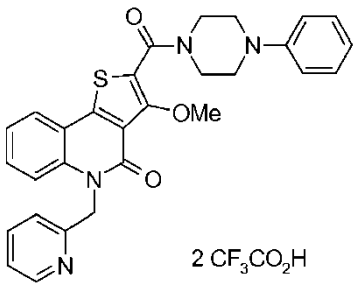


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/MS 503 (M+H).

Ejemplo 293

Producción de ditrifluoroacetato de 3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

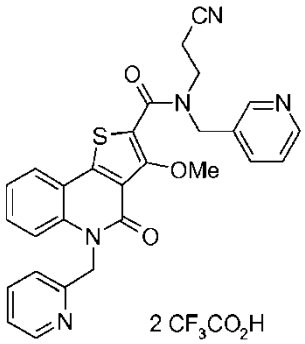


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 1-fenilpiperazina.

LC/MS 511 (M+H).

Ejemplo 294

Producción de ditrifluoroacetato de N-(2-cienoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

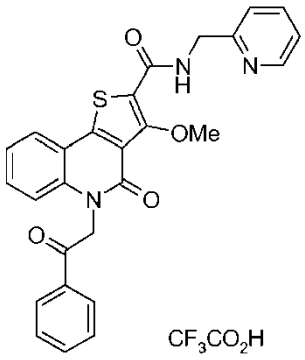


De la misma forma que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 19 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/MS 510 (M+H).

Ejemplo 295

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

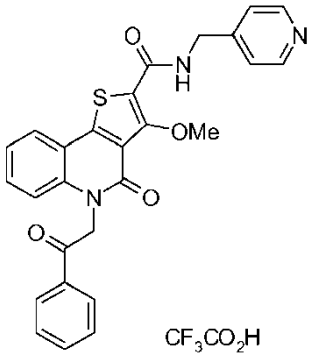


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/MS 484 (M+H).

Ejemplo 296

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

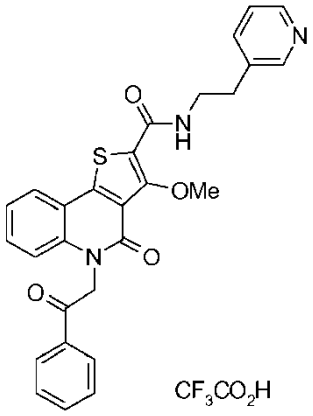


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/MS 484 (M+H).

Ejemplo 297

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

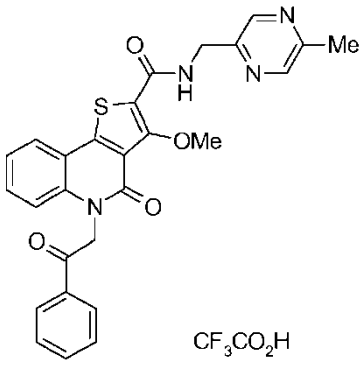


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/MS 498 (M+H).

Ejemplo 298

Producción de trifluoroacetato 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

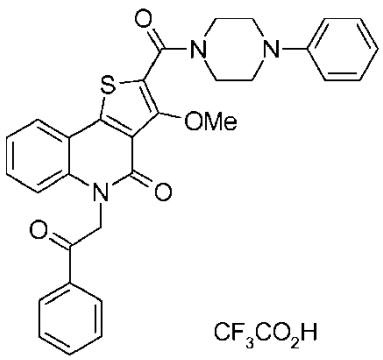


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/MS 499 (M+H).

Ejemplo 299

Producción de trifluoroacetato de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

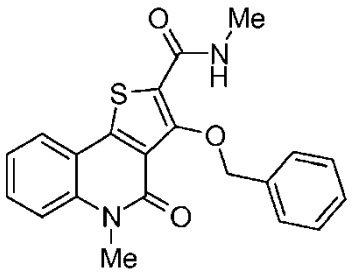


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 y 1-fenilpiperazina.

LC/MS 538 (M+H).

Ejemplo 300

Producción de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

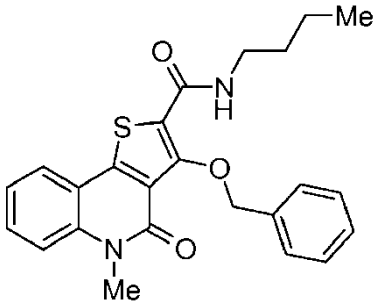


A una solución (0,15 M, 0,40 mL, 60 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 91 en DMF se agregó una solución (0,66 M, 0,10 mL, 66 µmol) de metanamina (solución de THF 2,0 M) en DMF y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separar la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 55 %).

LC/MS 379 (M+H).

Ejemplo 301

Producción de 3-(benciloxi)-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

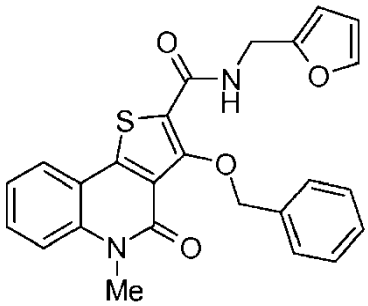


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y butan-1-amina.

LC/MS 421 (M+H).

Ejemplo 302

Producción de 3-(benciloxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

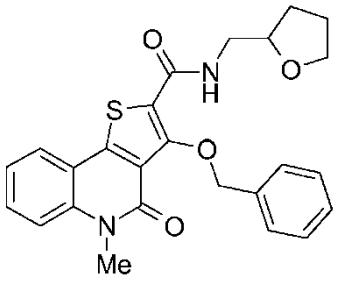


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 445 (M+H).

Ejemplo 303

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

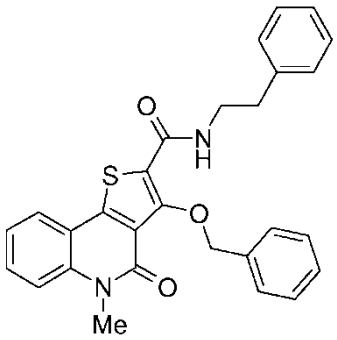


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 449 (M+H).

Ejemplo 304

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

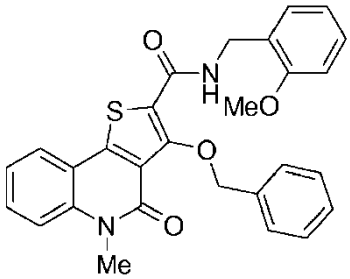


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 2-feniletanamina.

LC/MS 469 (M+H).

Ejemplo 305

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

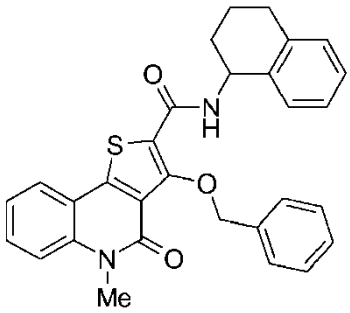


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 485 (M+H).

Ejemplo 306

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

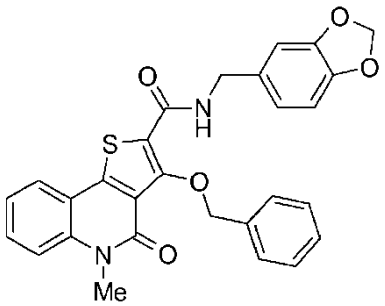


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 495 (M+H).

Ejemplo 307

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

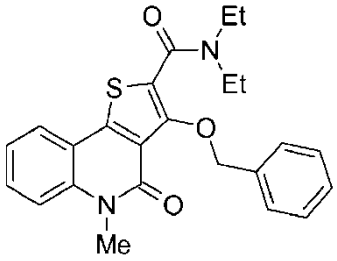


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 499 (M+H).

Ejemplo 308

Producción de 3-(benciloxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

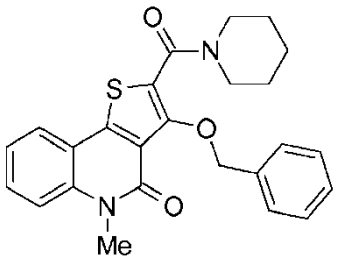


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N-etiletanamina.

LC/MS 421 (M+H).

Ejemplo 309

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

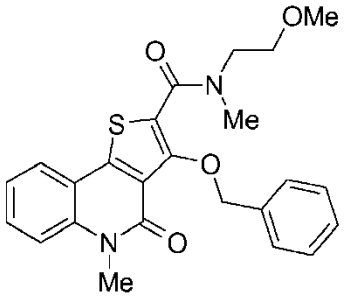


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y piperidina.

LC/MS 433 (M+H).

Ejemplo 310

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

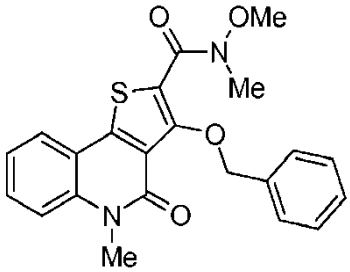


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 437 (M+H).

Ejemplo 311

Producción de 3-(benciloxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

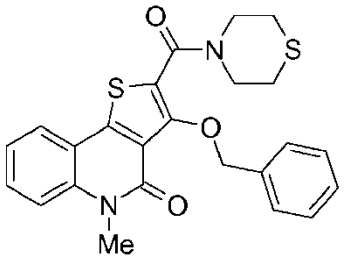


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 409 (M+H).

Ejemplo 312

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

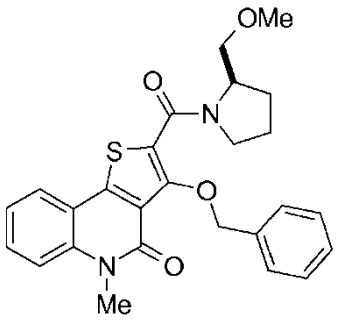


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y tiomorfolino.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 313

Producción de 3-(benciloxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

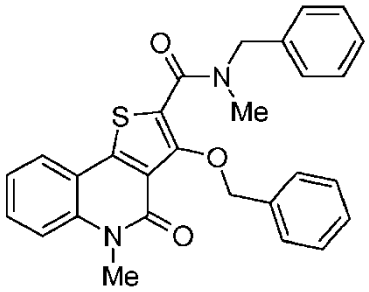


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 463 (M+H).

Ejemplo 314

Producción de N-bencil-3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

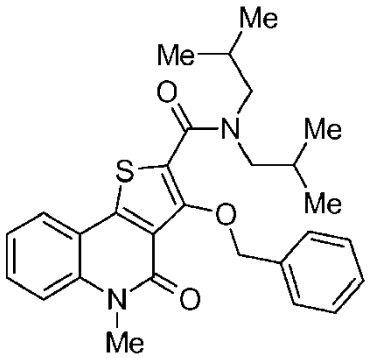


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 469 (M+H).

Ejemplo 315

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

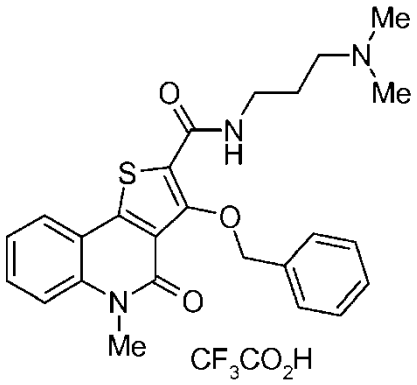


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 316

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

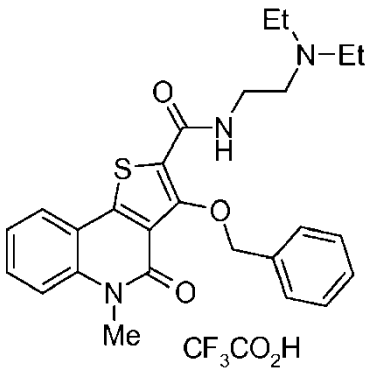


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 450 (M+H).

Ejemplo 317

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

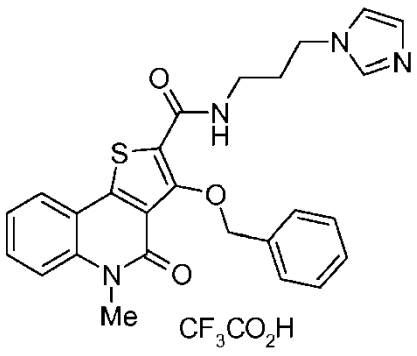


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 464 (M+H).

Ejemplo 318

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

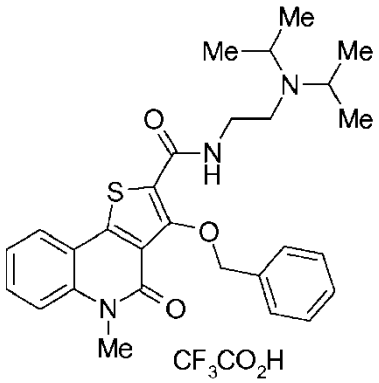


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 473 (M+H).

Ejemplo 319

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

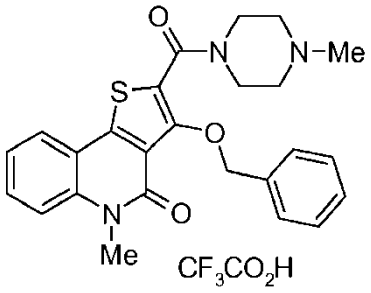


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 492 (M+H).

Ejemplo 320

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

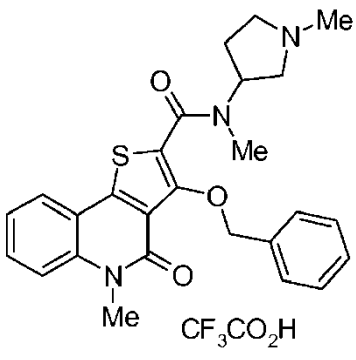


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 448 (M+H).

Ejemplo 321

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

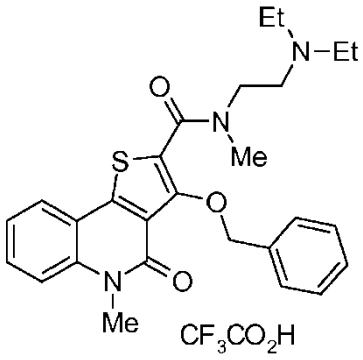


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 462 (M+H).

Ejemplo 322

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

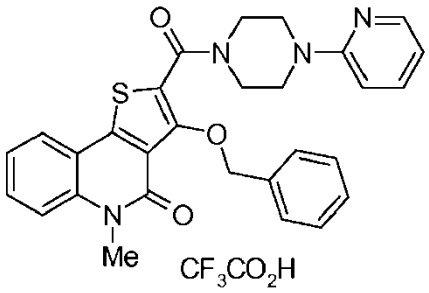


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 478 (M+H).

Ejemplo 323

Producción de trifluoroacetato de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

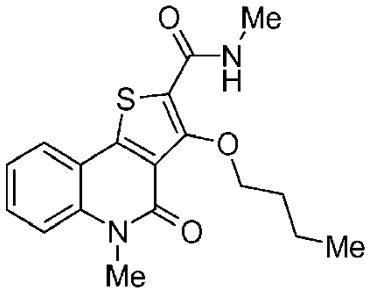


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 91 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 511 (M+H).

Ejemplo 324

Producción de 3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

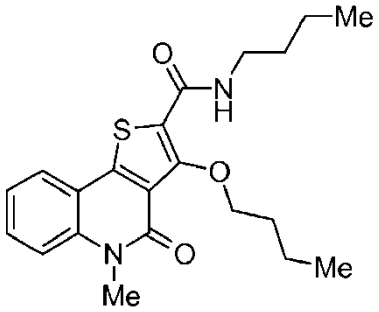


De la misma forma que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 345 (M+H).

Ejemplo 325

Producción de 3-butoxi-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

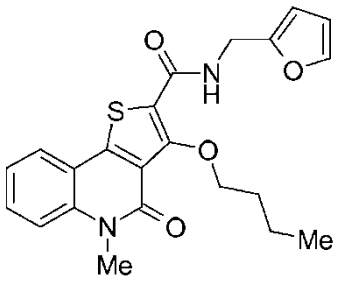


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y butan-1-amina.

LC/MS 387 (M+H).

Ejemplo 326

Producción de 3-butoxi-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

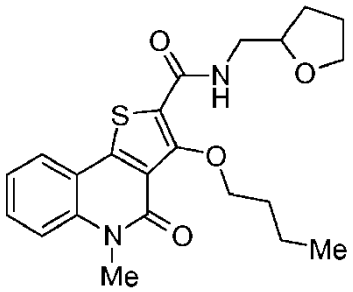


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 411 (M+H).

Ejemplo 327

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

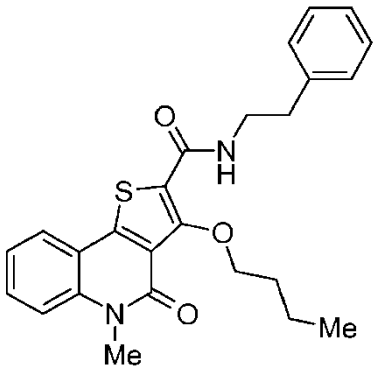


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 415 (M+H).

Ejemplo 328

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

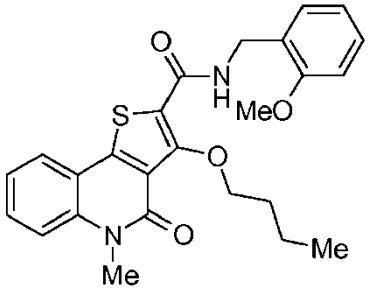


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 2-feniletanamina.

LC/MS 435 (M+H).

Ejemplo 329

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

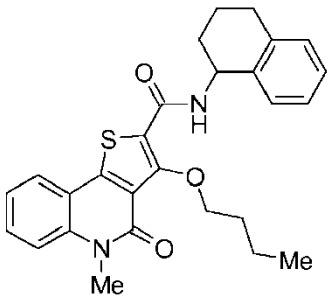


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 330

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

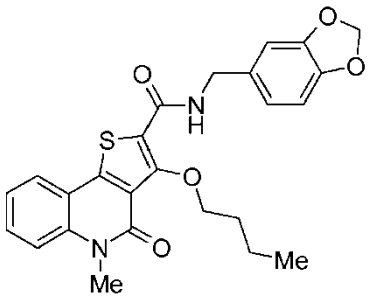


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 461 (M+H).

Ejemplo 331

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

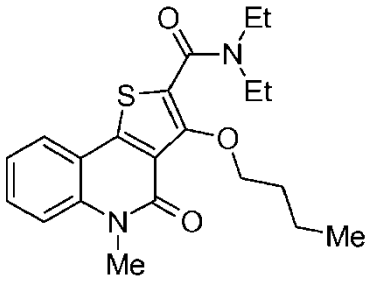


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 465 (M+H).

Ejemplo 332

Producción de 3-butoxi-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

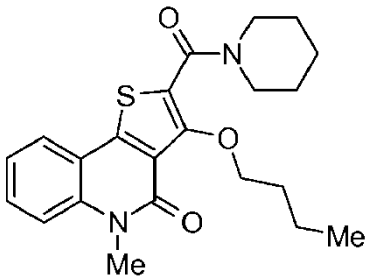


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N-etiletanamina.

LC/MS 387 (M+H).

Ejemplo 333

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

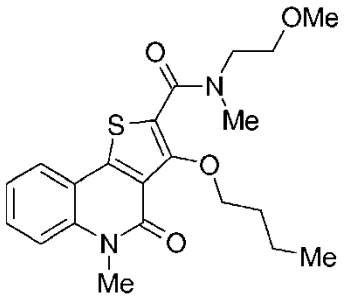


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y piperidina.

LC/MS 399 (M+H).

Ejemplo 334

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

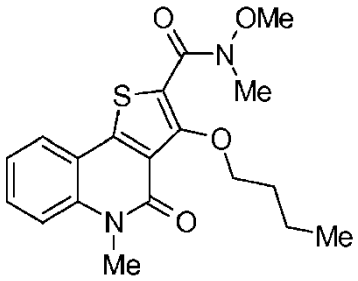


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 403 (M+H).

Ejemplo 335

Producción de 3-butoxi-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

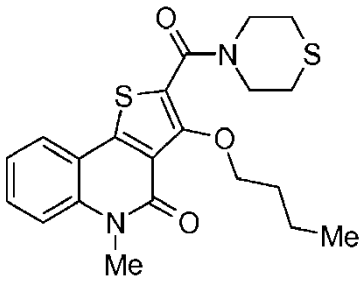


A una solución (0,15 M, 0,40 mL, 60 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 92 en DMF se le agregó una mezcla de una suspensión (0,66 M, 0,111 mL, 73 µmol) de clorhidrato de N-metoximetanamina en DMF y trietilamina (10,9 µL, 78 µmol), y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separar la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (16,6 mg, 74 %).

LC/MS 375 (M+H).

Ejemplo 336

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

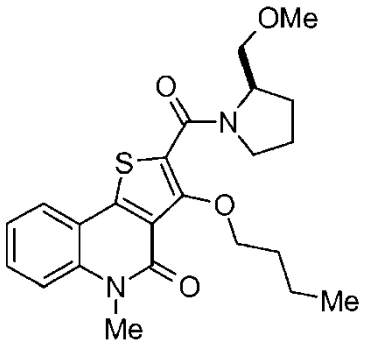


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y tiomorfolino.

LC/MS 417 (M+H).

Ejemplo 337

Producción de 3-butoxi-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

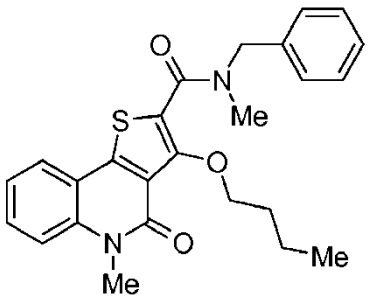


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 429 (M+H).

Ejemplo 338

Producción de N-bencil-3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

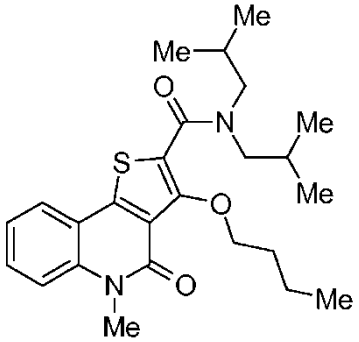


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 435 (M+H).

Ejemplo 339

Producción de 3-butoxi-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

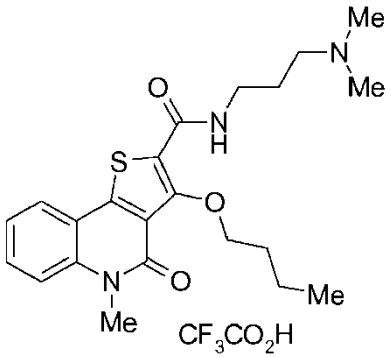


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 443 (M+H).

Ejemplo 340

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

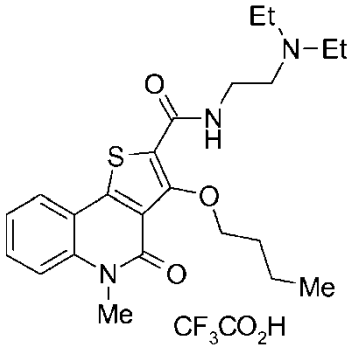


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 416 (M+H).

Ejemplo 341

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

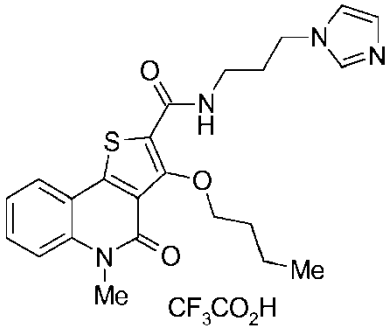


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 430 (M+H).

Ejemplo 342

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

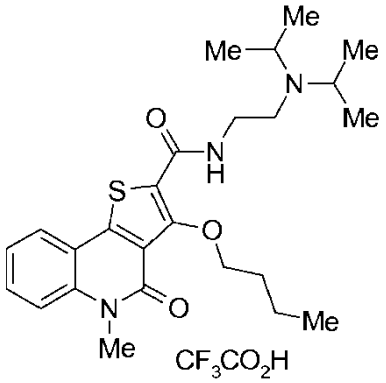


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 439 (M+H).

Ejemplo 343

Producción de trifluoroacetato de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

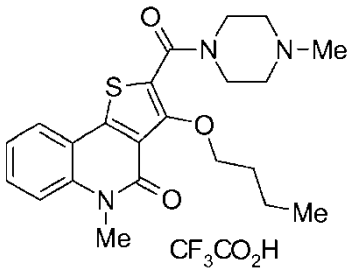


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 458 (M+H).

Ejemplo 344

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

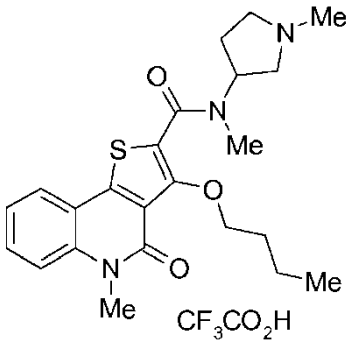


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 414 (M+H).

Ejemplo 345

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

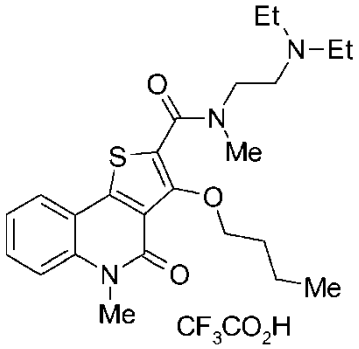


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 428 (M+H).

Ejemplo 346

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

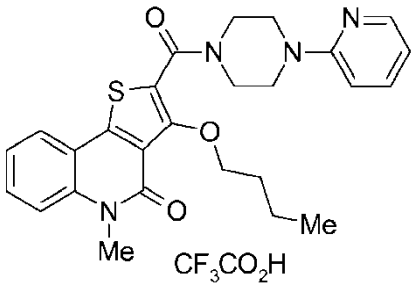


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 347

Producción de trifluoroacetato de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

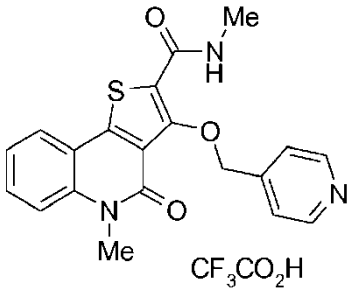


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 92 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 348

Producción de trifluoroacetato de N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

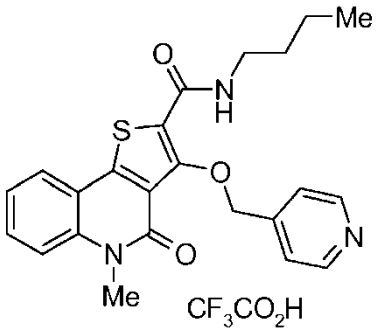


A una solución (0,10 M, 0,40 mL, 40 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 93 en DMF se agregó una solución (0,66 M, 0,10 mL, 66 µmol) de metanamina (solución de THF 2,0 M) en DMF y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separar la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,2 mg, 67 %).

LC/MS 380 (M+H).

Ejemplo 349

Producción de trifluoroacetato de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

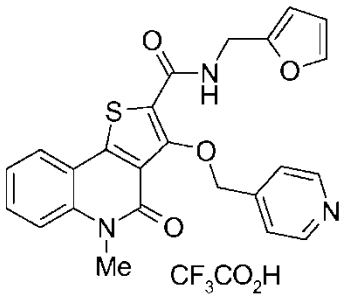


A una solución (0,10 M, 0,40 mL, 40 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 93 en DMF se agregó una solución (0,66 M, 0,10 mL, 66 µmol) de butan-1-amina en DMF y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separar la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,5 mg, 63 %).

LC/MS 422 (M+H).

Ejemplo 350

Producción de trifluoroacetato de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

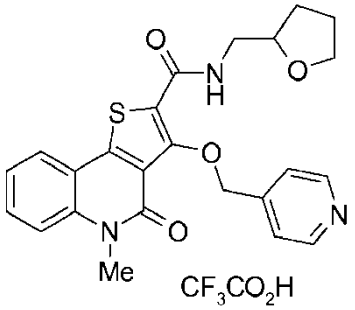


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 446 (M+H).

Ejemplo 351

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

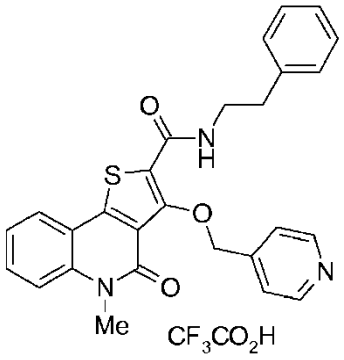


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 450 (M+H).

Ejemplo 352

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

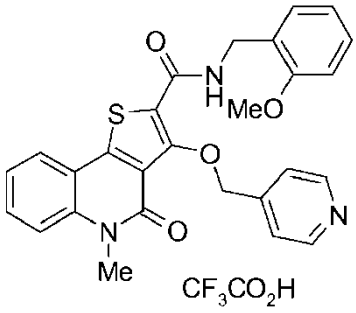


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 2-feniletanamina.

LC/MS 470 (M+H).

Ejemplo 353

Producción de trifluoroacetato de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

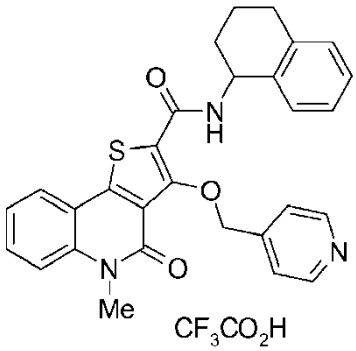


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 486 (M+H).

Ejemplo 354

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

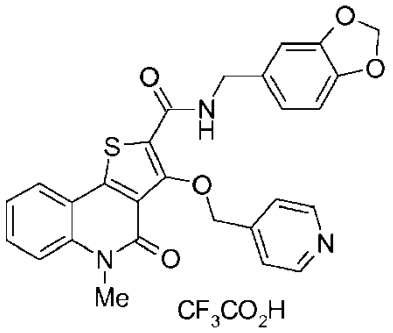


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 496 (M+H).

Ejemplo 355

Producción de trifluoroacetato de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

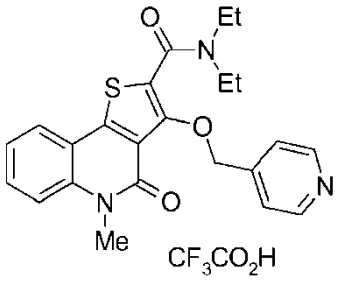


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 500 (M+H).

Ejemplo 356

Producción de trifluoroacetato de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

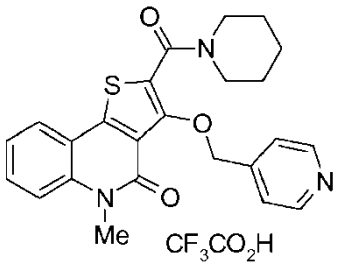


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N-etiletanamina.

LC/MS 422 (M+H).

Ejemplo 357

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

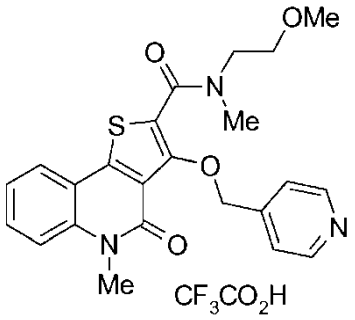


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y piperidina.

LC/MS 434 (M+H).

Ejemplo 358

Producción de trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

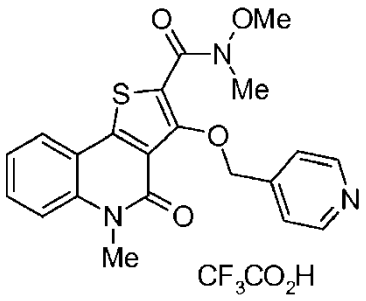


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 438 (M+H).

Ejemplo 359

Producción de trifluoroacetato de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

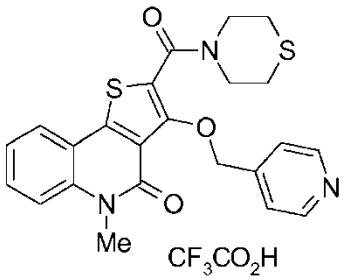


A una solución (0,10 M, 0,40 mL, 40 µmol) del compuesto del Ejemplo de referencia 93 en DMF se le agregó una mezcla de una suspensión (0,66 M, 0,111 mL, 73 µmol) de clorhidrato de N-metoximetanamina en DMF y trietilamina (10,9 µL, 78 µmol), y una solución (0,39 M, 0,20 mL, 78 µmol) de HOBt y WSCD en una mezcla 1:1 en DMF. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó diclorometano (2 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno de sodio (1 mL) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de un filtro de Teflon (marca registrada) para separar la capa acuosa, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (12,3 mg, 59 %).

LC/MS 410 (M+H).

Ejemplo 360

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

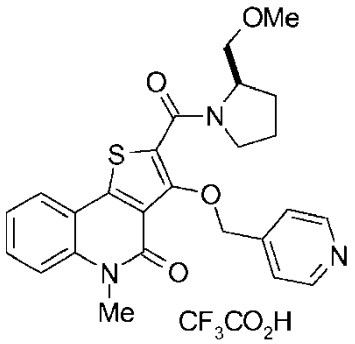


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y tiomorfolino.

LC/MS 452 (M+H).

Ejemplo 361

Producción de trifluoroacetato de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

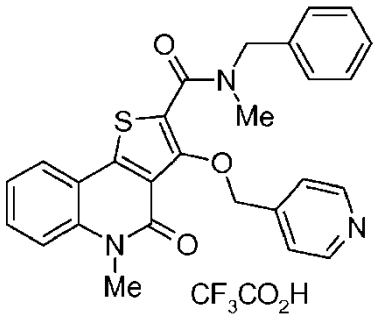


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 464 (M+H).

Ejemplo 362

Producción de trifluoroacetato de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

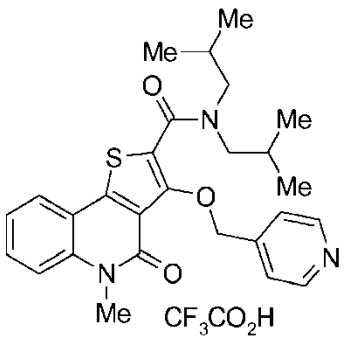


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 470 (M+H).

Ejemplo 363

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

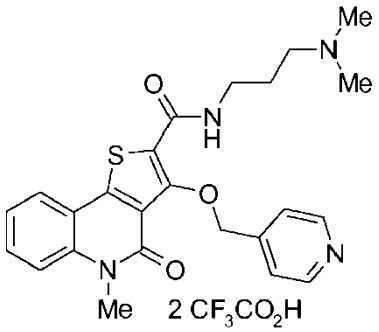


De la misma forma que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 478 (M+H).

Ejemplo 364

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

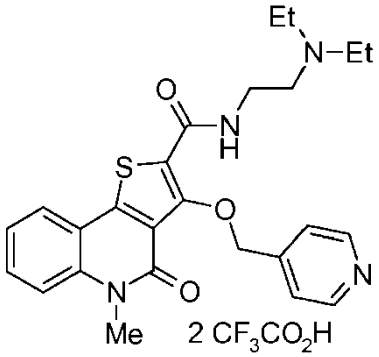


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 365

Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

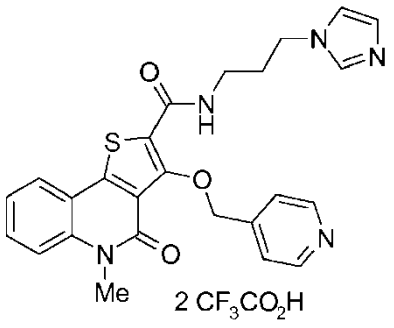


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 465 (M+H).

Ejemplo 366

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

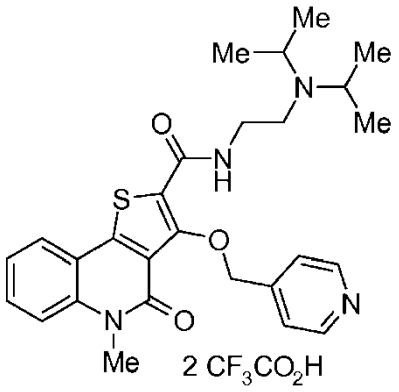


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 474 (M+H).

Ejemplo 367

Producción de ditrifluoroacetato N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

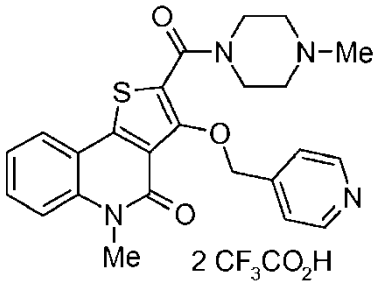


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 368

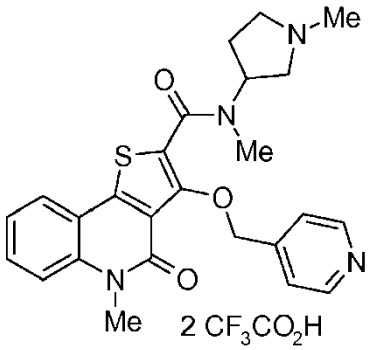
Producción de ditrifluoroacetato de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 369

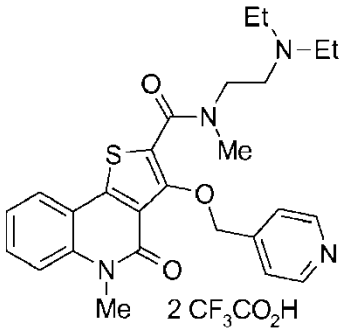
Producción de ditrifluoroacetato de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 370

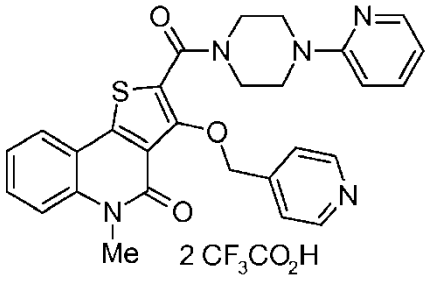
Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

Ejemplo 371

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona 2

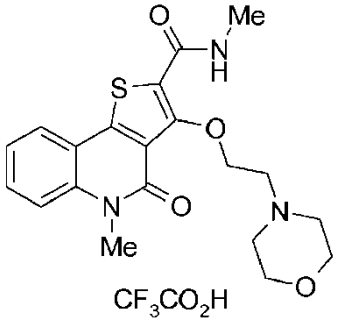


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 93 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 512 (M+H).

Ejemplo 372

Producción de trifluoroacetato de N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

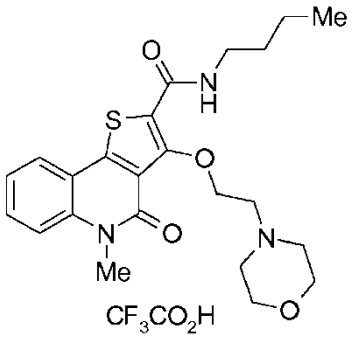


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 402 (M+H).

Ejemplo 373

Producción de trifluoroacetato de N-butil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

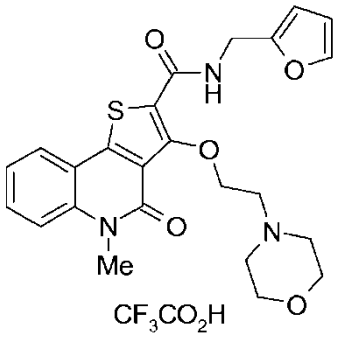


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y butan-1-amina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 374

Producción de trifluoroacetato de N-(buran-2-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

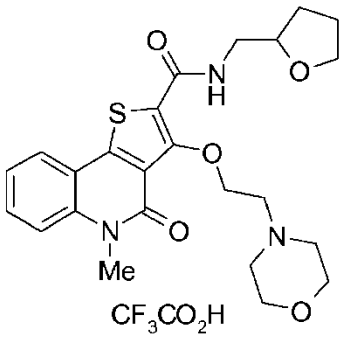


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 468 (M+H).

Ejemplo 375

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

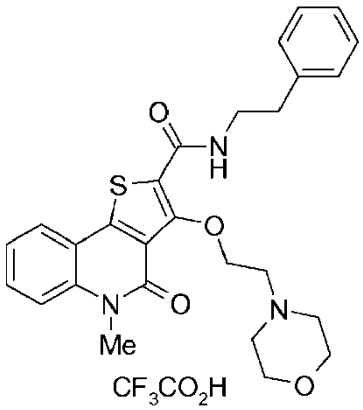


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 472 (M+H).

Ejemplo 376

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

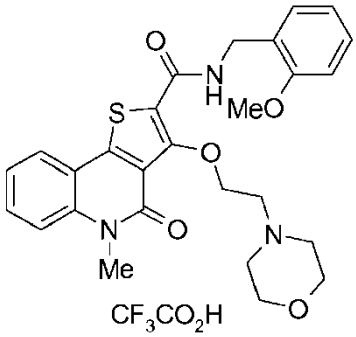


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 2-feniletanamina.

LC/MS 492 (M+H).

Ejemplo 377

Producción de trifluoroacetato de N-(2-metoxibencil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

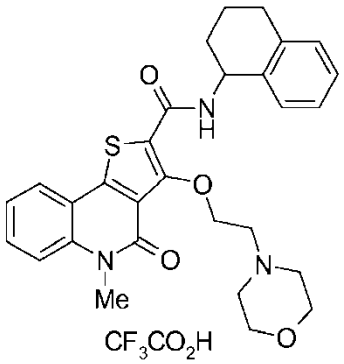


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 508 (M+H).

Ejemplo 378

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

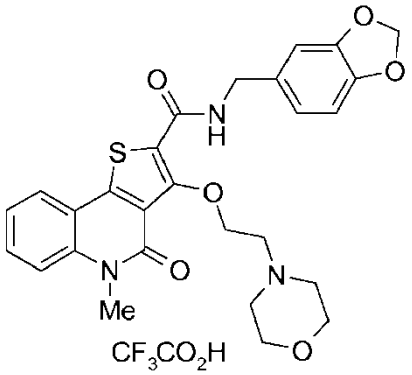


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 518 (M+H).

Ejemplo 379

Producción de trifluoroacetato de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

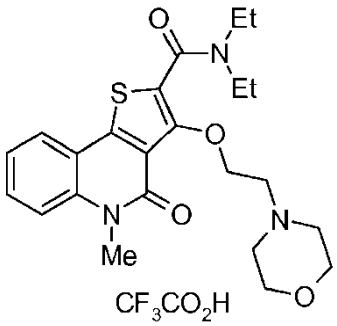


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 522 (M+H).

Ejemplo 380

Producción de trifluoroacetato de N,N-dietil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

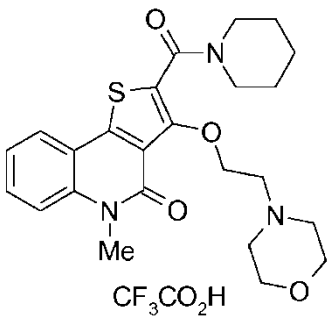


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N-etiletanamina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 381

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

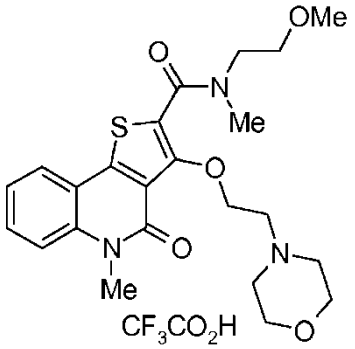


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y piperidina.

LC/MS 456 (M+H).

Ejemplo 382

Producción de trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

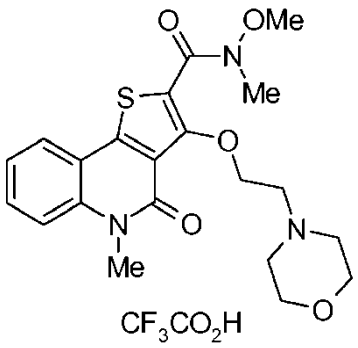


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 460 (M+H).

Ejemplo 383

Producción de trifluoroacetato de N-metoxi-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

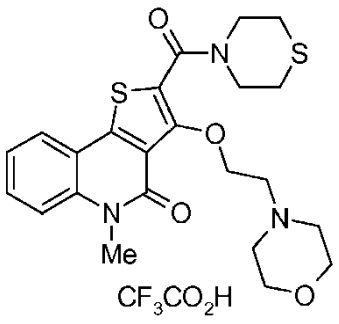


De la misma forma que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 432 (M+H).

Ejemplo 384

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

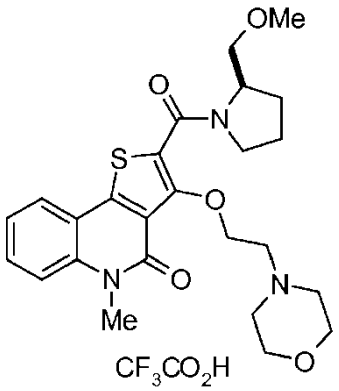


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y tiomorfolino.

LC/MS 474 (M+H).

Ejemplo 385

Producción de trifluoroacetato de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

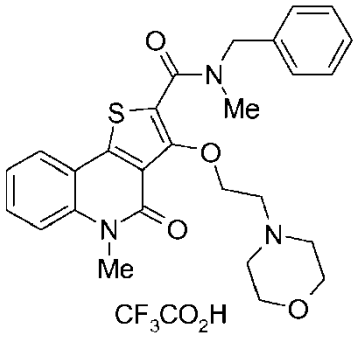


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 486 (M+H).

Ejemplo 386

Producción de trifluoroacetato de N-bencil-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

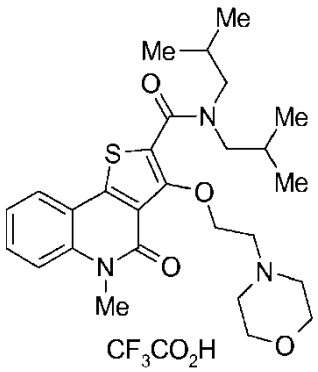


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 492 (M+H).

Ejemplo 387

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

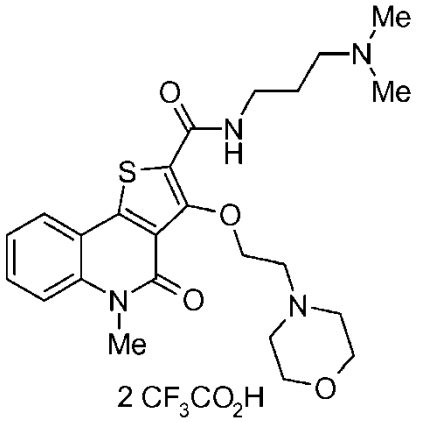


De la misma forma que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 500 (M+H).

Ejemplo 388

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

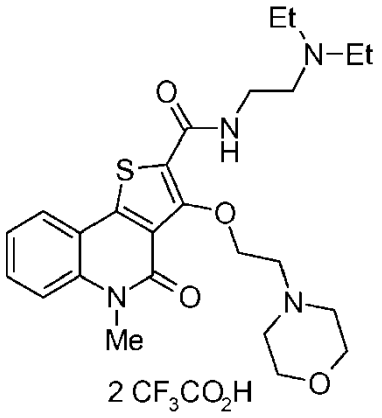


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 473 (M+H).

Ejemplo 389

Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

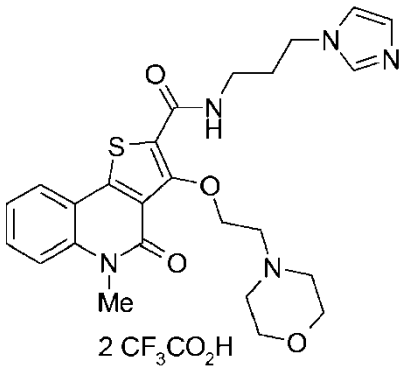


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 487 (M+H).

Ejemplo 390

Producción de ditrifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

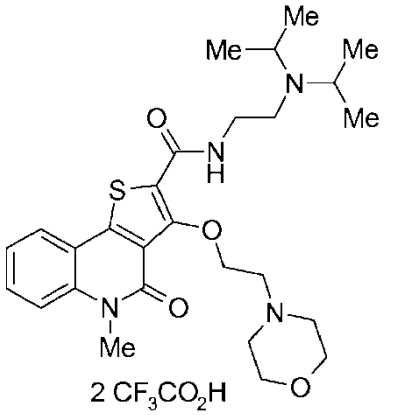


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 496 (M+H).

Ejemplo 391

Producción de ditrifluoroacetato de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

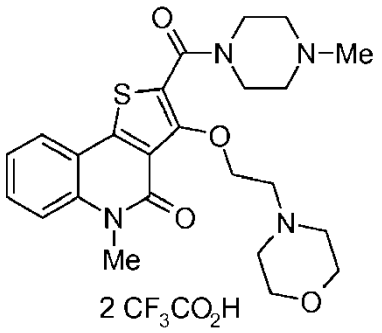


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 515 (M+H).

Ejemplo 392

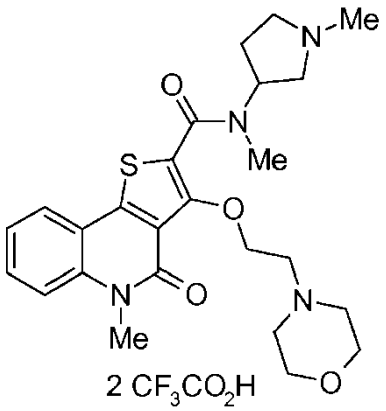
Producción de ditrifluoroacetato de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 393

Producción de ditrifluoroacetato de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

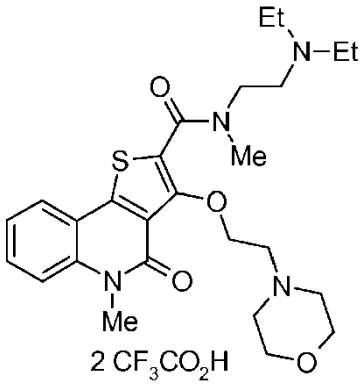


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 485 (M+H).

Ejemplo 394

Producción de ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

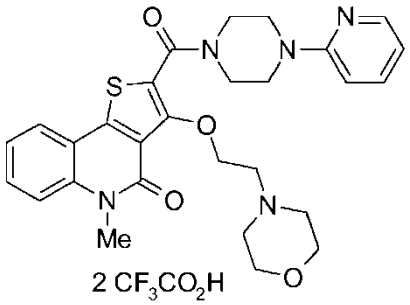


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 501 (M+H).

Ejemplo 395

Producción de ditrifluoroacetato de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

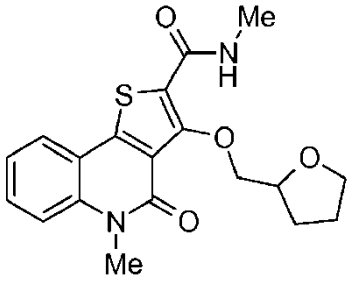


De la misma forma que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 94 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 534 (M+H).

Ejemplo 396

Producción de N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

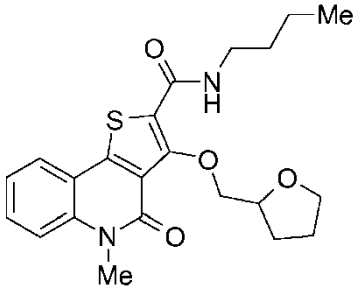


De la misma forma que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 373 (M+H).

Ejemplo 397

Producción de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

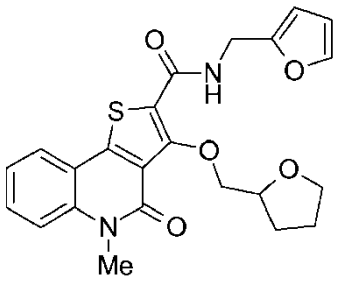


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y butan-1-amina.

LC/MS 415 (M+H).

Ejemplo 398

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

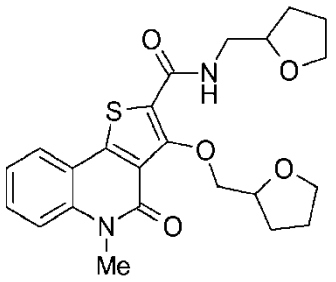


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 439 (M+H).

Ejemplo 399

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

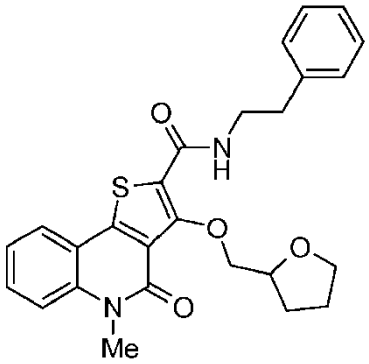


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 443 (M+H).

Ejemplo 400

Producción de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

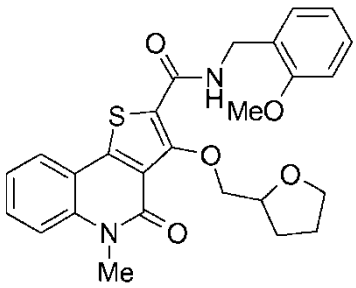


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 2-feniletanamina.

LC/MS 463 (M+H).

Ejemplo 401

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

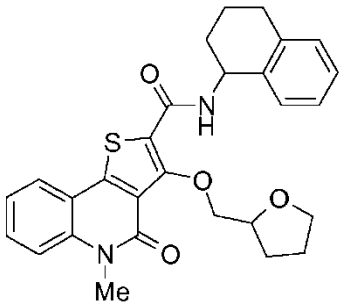


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 479 (M+H).

Ejemplo 402

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

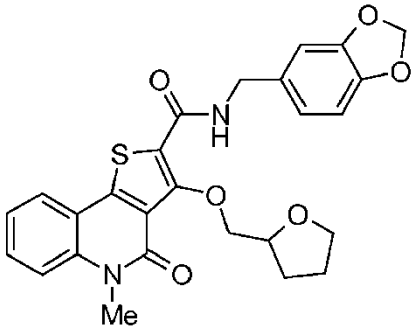


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 489 (M+H).

Ejemplo 403

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

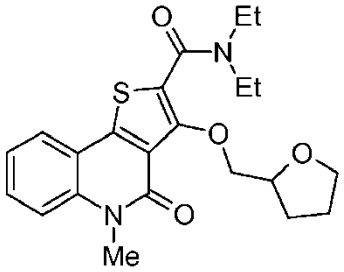


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 404

Producción de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

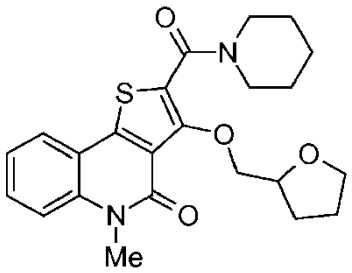


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N-etiletanamina.

LC/MS 415 (M+H).

Ejemplo 405

Producción de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

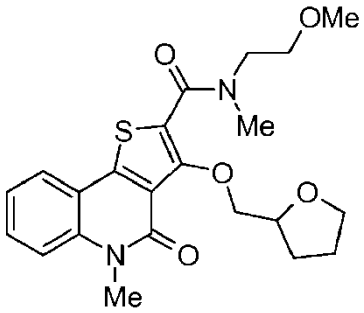


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y piperidina.

LC/MS 427 (M+H).

Ejemplo 406

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

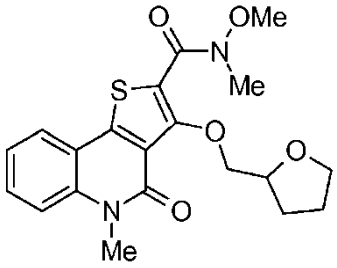


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 461 (M+H).

Ejemplo 407

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

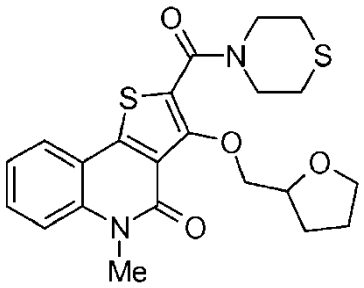


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 403 (M+H).

Ejemplo 408

Producción de 5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

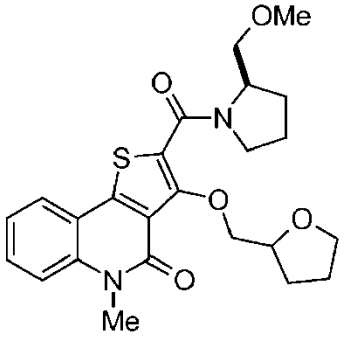


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y tiomorfolino.

LC/MS 445 (M+H).

Ejemplo 409

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

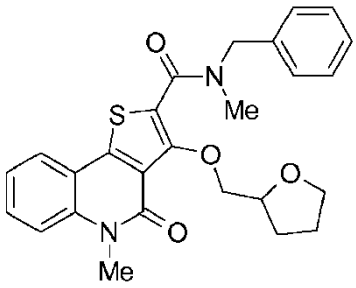


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 457 (M+H).

Ejemplo 410

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

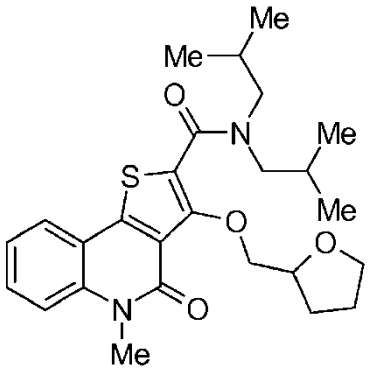


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 463 (M+H).

Ejemplo 411

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

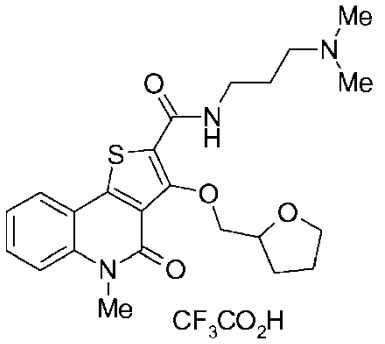


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 471 (M+H).

Ejemplo 412

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

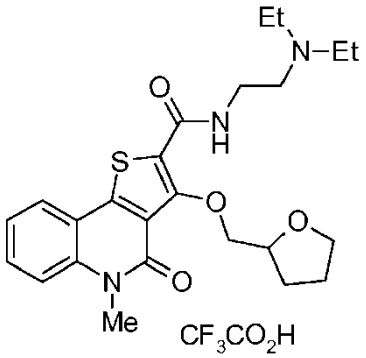


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 413

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

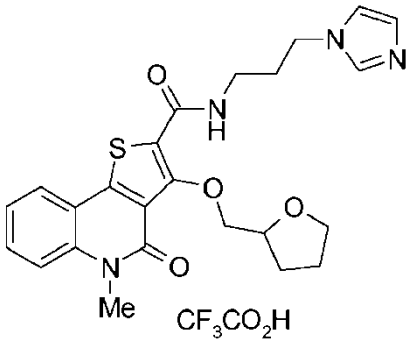


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 458 (M+H).

Ejemplo 414

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

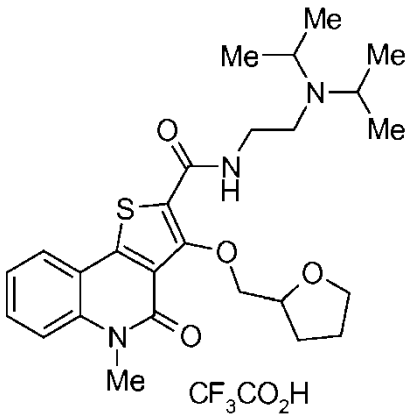


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 467 (M+H).

Ejemplo 415

Producción de trifluoroacetato N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

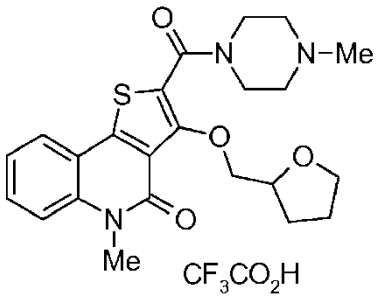


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 486 (M+H).

Ejemplo 416

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

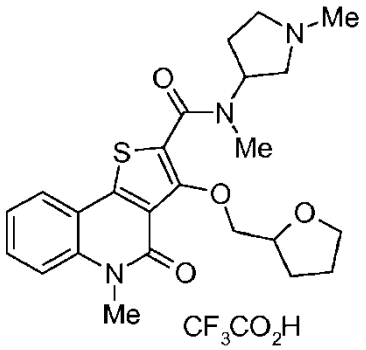


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 442 (M+H).

Ejemplo 417

Producción de trifluoroacetato de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

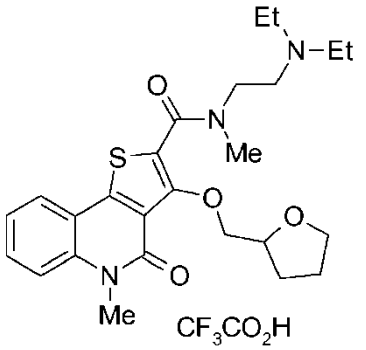


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 456 (M+H).

Ejemplo 418

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

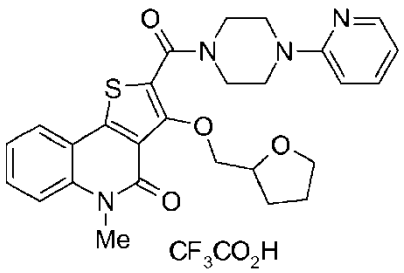


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 472 (M+H).

Ejemplo 419

Producción de trifluoroacetato de 5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

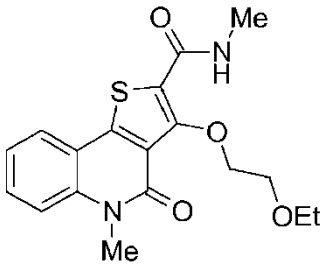


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 95 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 505 (M+H).

Ejemplo 420

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

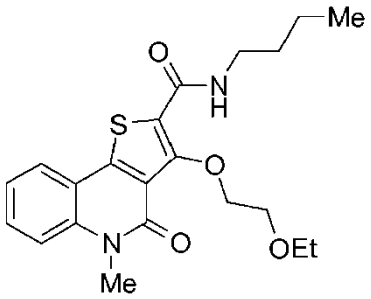


De la misma forma que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 361 (M+H).

Ejemplo 421

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

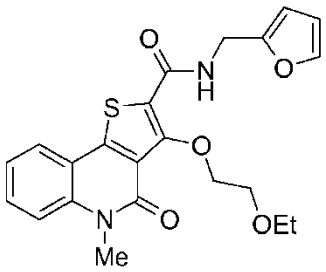


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y butan-1-amina.

LC/MS 403 (M+H).

Ejemplo 422

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

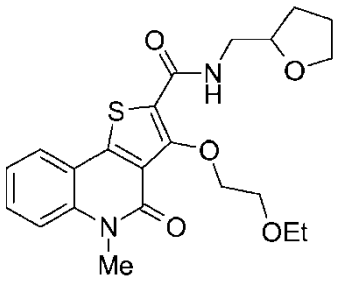


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 427 (M+H).

Ejemplo 423

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

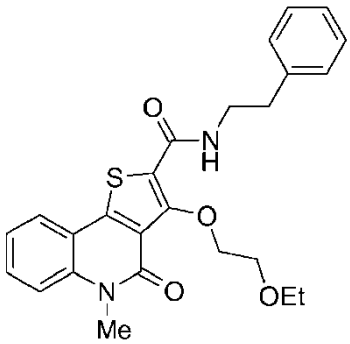


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 431 (M+H).

Ejemplo 424

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

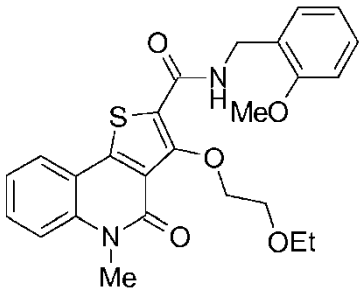


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 2-feniletanamina.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 425

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

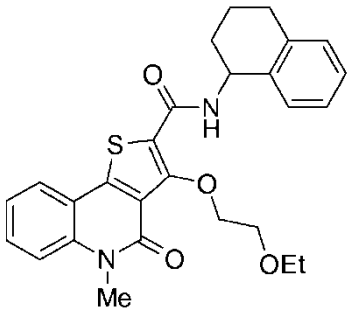


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 467 (M+H).

Ejemplo 426

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

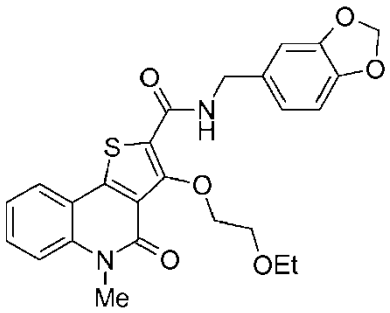


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 477 (M+H).

Ejemplo 427

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

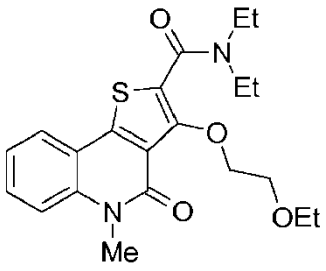


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 481 (M+H).

Ejemplo 428

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

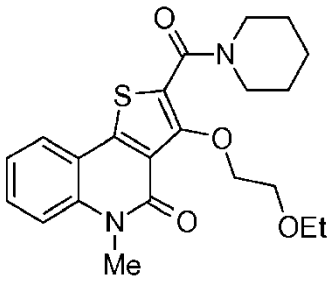


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N-etiletanamina.

LC/MS 403 (M+H).

Ejemplo 429

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

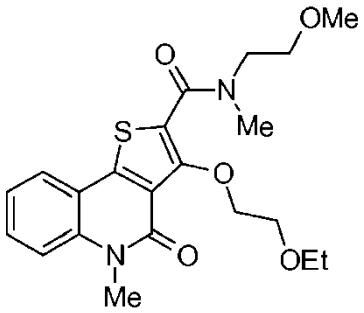


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y piperidina.

LC/MS 415 (M+H).

Ejemplo 430

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

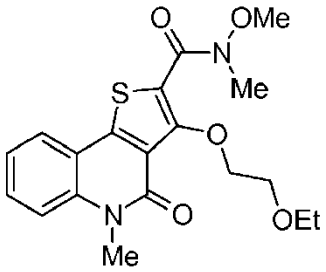


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 419 (M+H).

Ejemplo 431

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

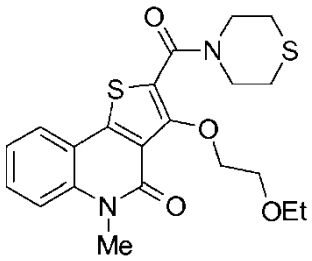


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 391 (M+H).

Ejemplo 432

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

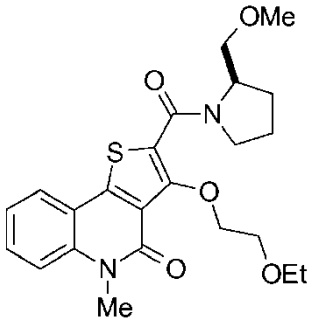


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y tiomorfolino.

LC/MS 433 (M+H).

Ejemplo 433

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

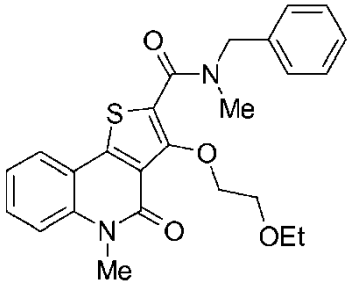


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 445 (M+H).

Ejemplo 434

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

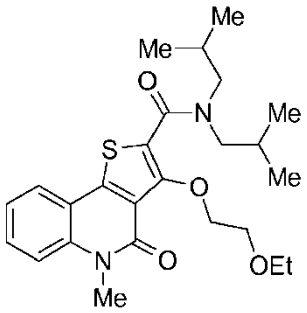


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 451 (M+H).

Ejemplo 435

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

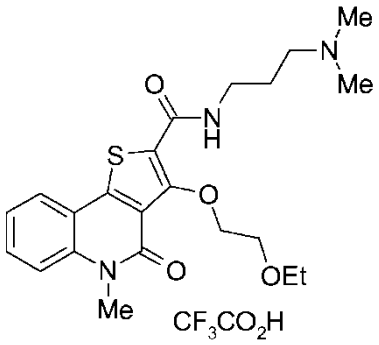


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 459 (M+H).

Ejemplo 436

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

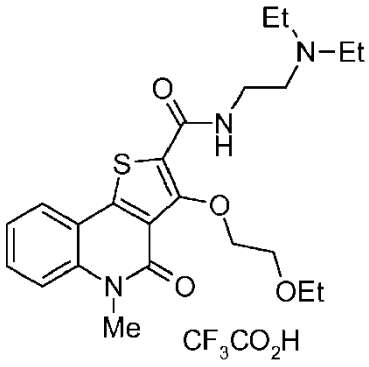


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 432 (M+H).

Ejemplo 437

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

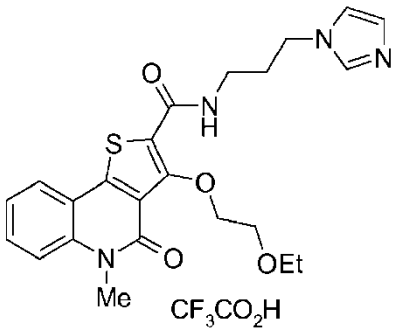


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 446 (M+H).

Ejemplo 438

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

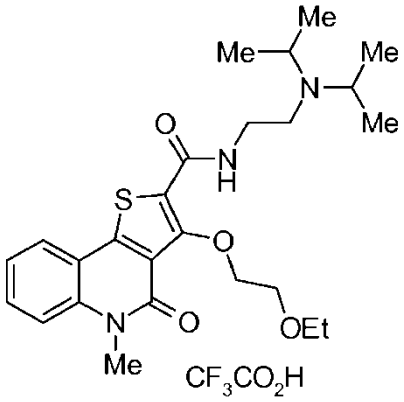


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 455 (M+H).

Ejemplo 439

Producción de trifluoroacetato de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

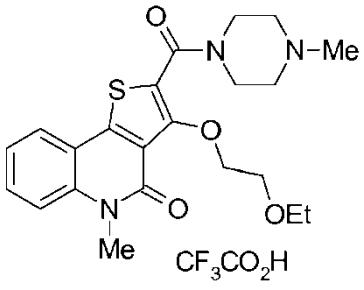


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 474 (M+H).

Ejemplo 440

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

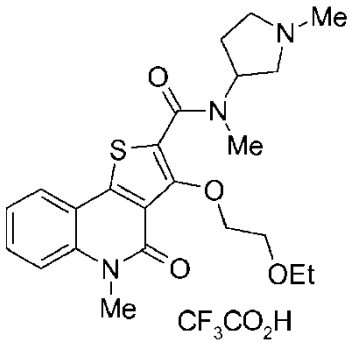


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 430 (M+H).

Ejemplo 441

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

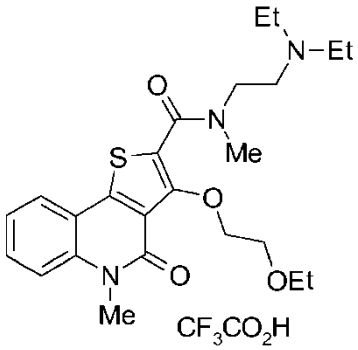


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 444 (M+H).

Ejemplo 442

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

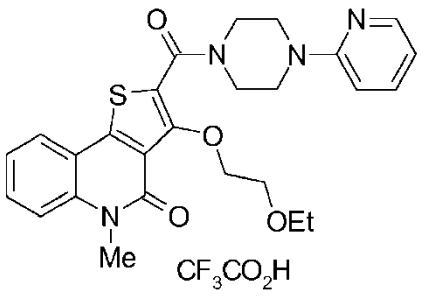


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 460 (M+H).

Ejemplo 443

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

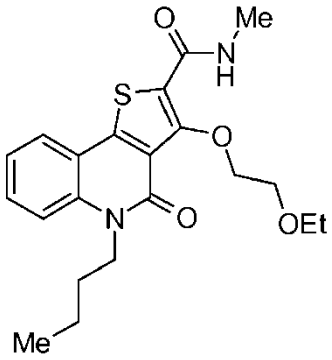


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 96 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 444

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

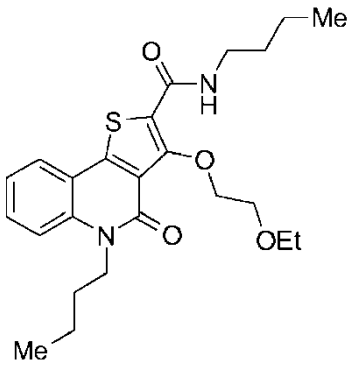


De la misma forma que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 403 (M+H).

Ejemplo 445

Producción de N,5-dibutil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

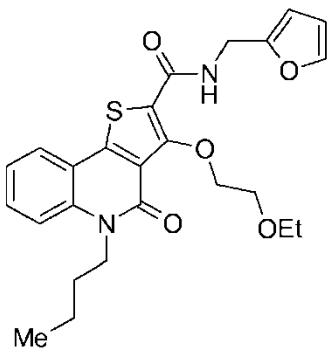


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y butan-1-amina.

LC/MS 445 (M+H).

Ejemplo 446

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

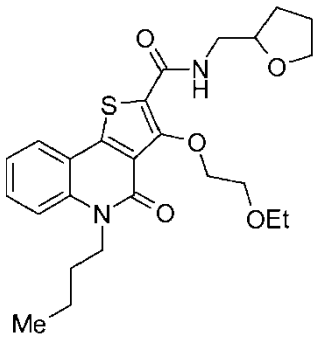


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 469 (M+H).

Ejemplo 447

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

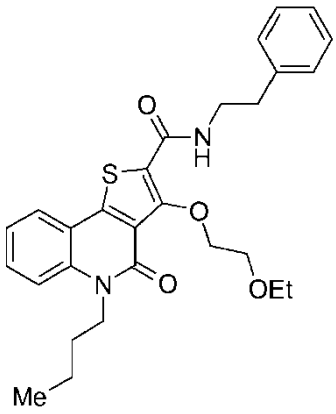


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 473 (M+H).

Ejemplo 448

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

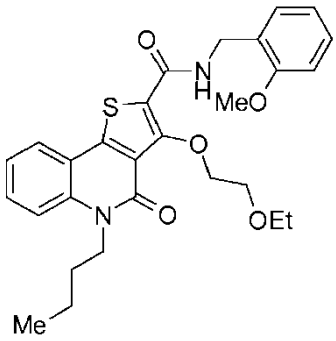


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 2-feniletanamina.

LC/MS 493 (M+H).

Ejemplo 449

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

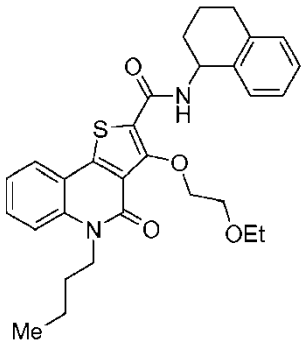


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 509 (M+H).

Ejemplo 450

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

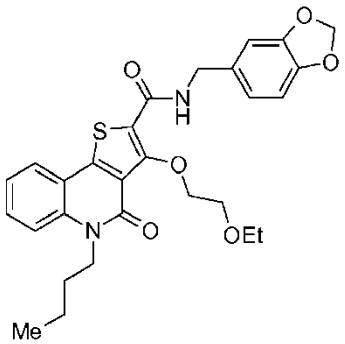


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/MS 519 (M+H).

Ejemplo 451

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

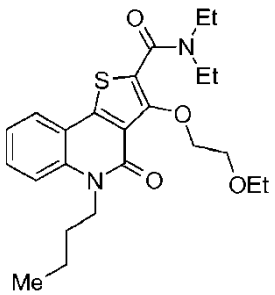


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 523 (M+H).

Ejemplo 452

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

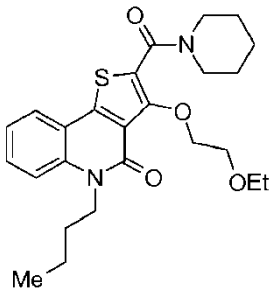


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N-etiletanamina.

LC/MS 445 (M+H) .

Ejemplo 453

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

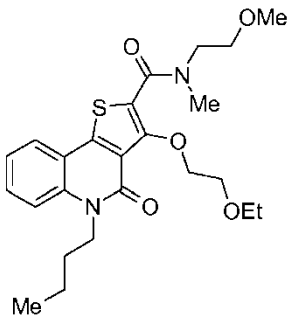


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y piperidina.

LC/MS 457 (M+H) .

Ejemplo 454

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

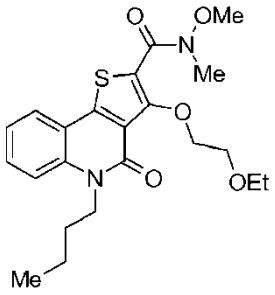


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 461 (M+H) .

Ejemplo 455

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

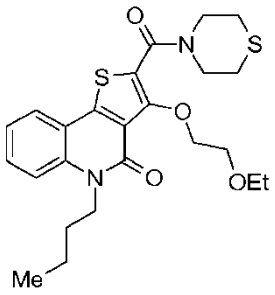


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 433 (M+H) .

Ejemplo 456

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

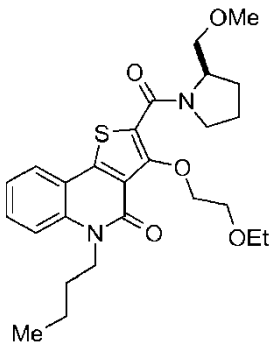


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y tiomorfolino.

LC/MS 475 (M+H) .

Ejemplo 457

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

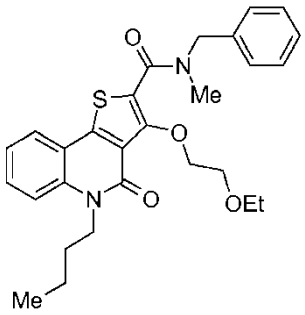


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 487 (M+H) .

Ejemplo 458

Producción de N-bencil-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

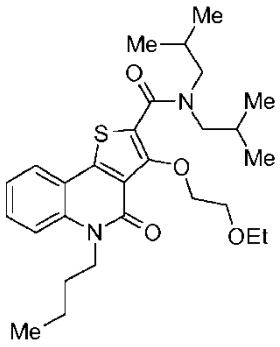


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 493 (M+H) .

Ejemplo 459

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

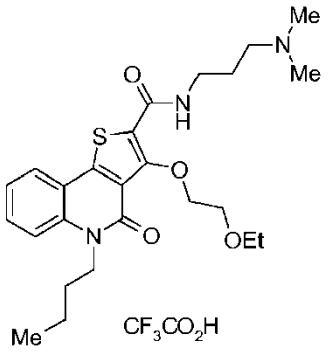


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina.

LC/MS 501 (M+H) .

Ejemplo 460

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

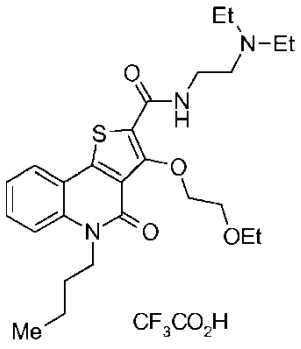


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 474 (M+H).

Ejemplo 461

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

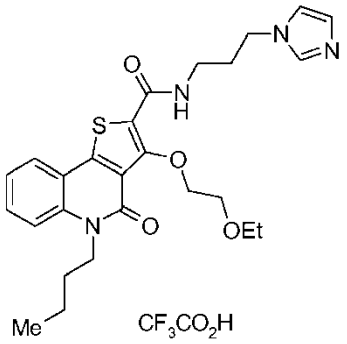


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N,N-dietiletano-1,2-diamina.

LC/MS 488 (M+H) .

Ejemplo 462

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

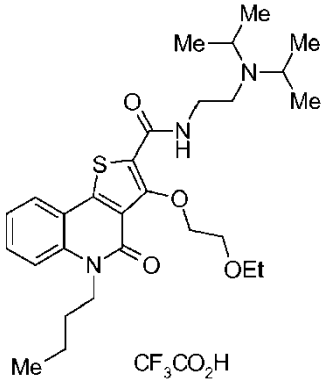


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 497 (M+H).

Ejemplo 463

Producción de trifluoroacetato de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

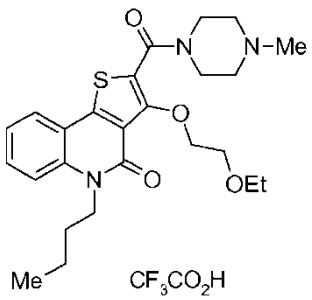


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 516 (M+H) .

Ejemplo 464

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

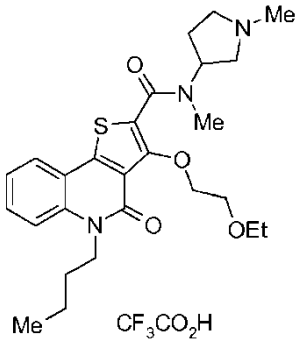


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 472 (M+H) .

Ejemplo 465

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

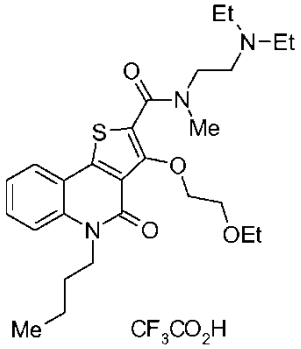


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N,l-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 486 (M+H) .

Ejemplo 466

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

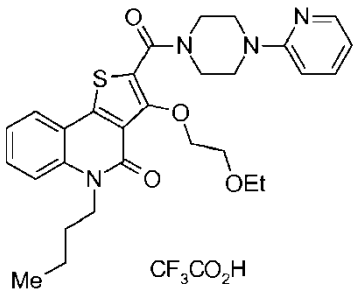


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 502 (M+H) .

Ejemplo 467

Producción de trifluoroacetato de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

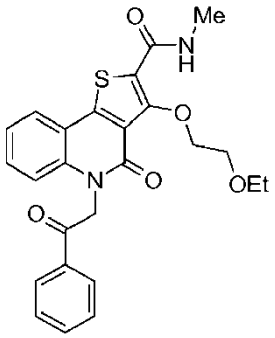


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 104 y 1-(piridin-2-il)piperazina.

LC/MS 535 (M+H) .

Ejemplo 468

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

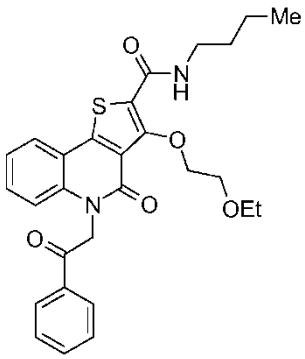


De la misma forma que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y metanamina (solución de THF 2,0 M).

LC/MS 465 (M+H) .

Ejemplo 469

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

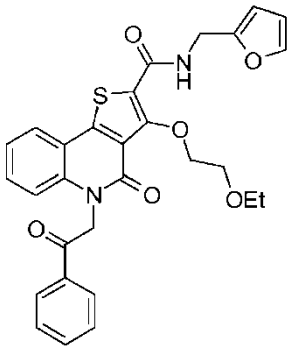


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y butan-1-amina.

LC/MS 507 (M+H) .

Ejemplo 470

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

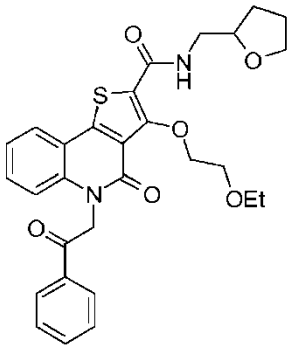


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/MS 531 (M+H) .

Ejemplo 471

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

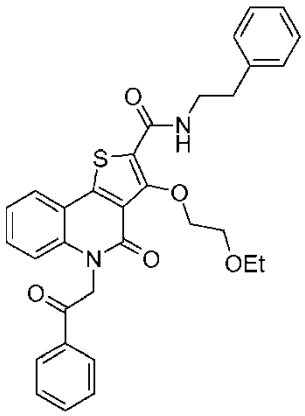


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/MS 535 (M+H) .

Ejemplo 472

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

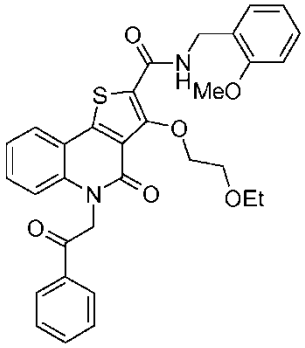


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 2-feniletanamina.

LC/MS 555 (M+H).

Ejemplo 473

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

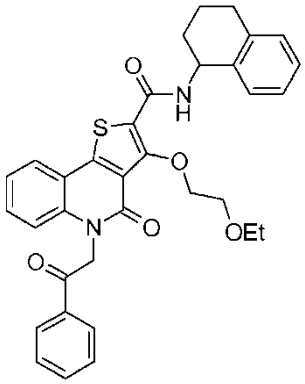


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/MS 571 (M+H) .

Ejemplo 474

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

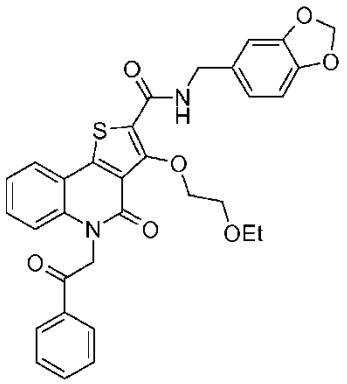


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-l-amina.

LC/MS 581 (M+H) .

Ejemplo 475

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

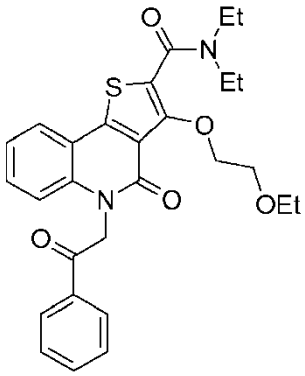


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/MS 585 (M+H).

Ejemplo 476

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

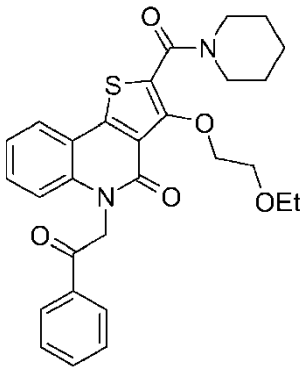


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N-etiletanamina.

LC/MS 507 (M+H) .

Ejemplo 477

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

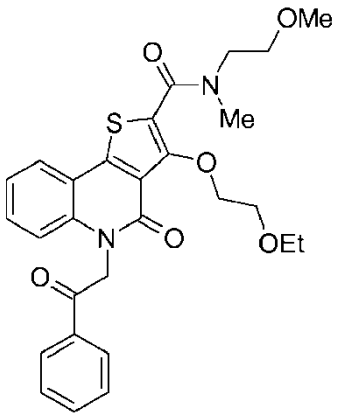


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y piperidina.

LC/MS 519 (M+H) .

Ejemplo 478

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

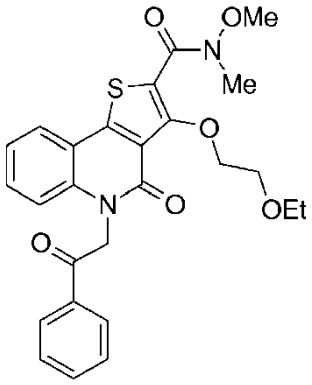


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/MS 523 (M+H) .

Ejemplo 479

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

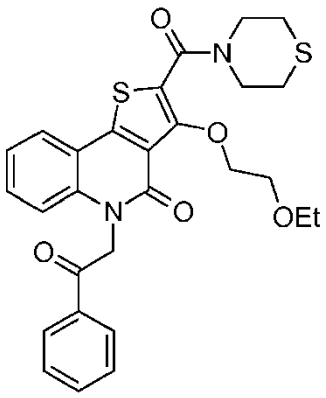


De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y clorhidrato de N-metoximetanamina.

LC/MS 495 (M+H) .

Ejemplo 480

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

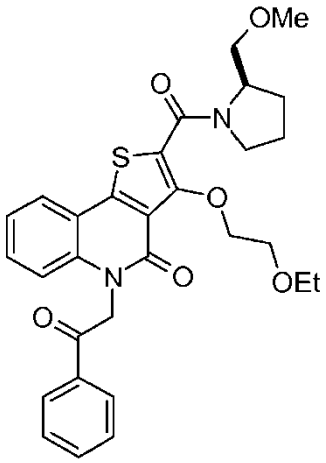


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y tiomorfolino.

LC/MS 537 (M+H) .

Ejemplo 481

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

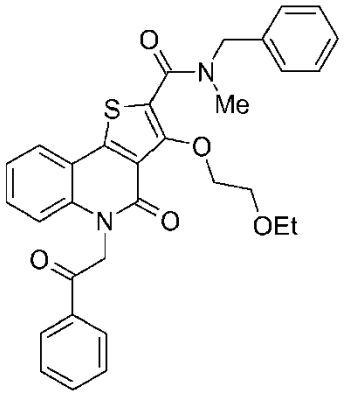


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/MS 549 (M+H) .

Ejemplo 482

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

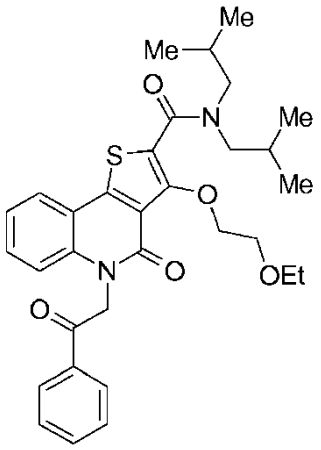


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/MS 555 (M+H) .

Ejemplo 483

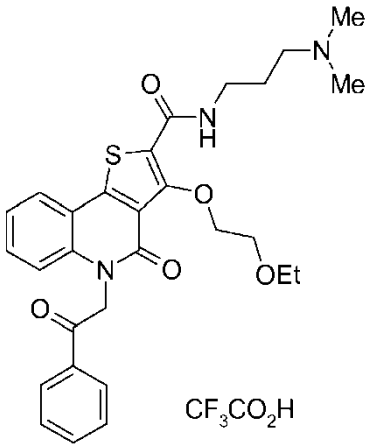
Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y clorhidrato de 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina. LC/MS 563 (M+H) .

Ejemplo 484

Producción de trifluoroacetato de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

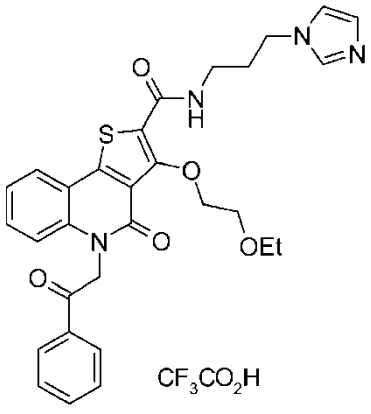


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/MS 536 (M+H) .

Ejemplo 485

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

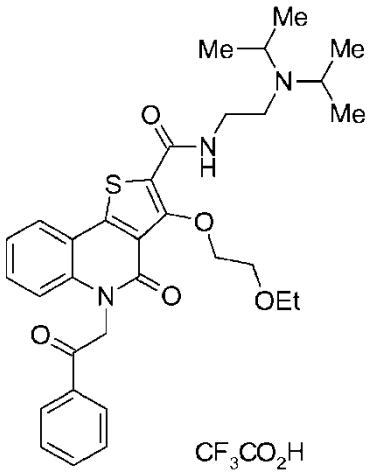


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/MS 559 (M+H) .

Ejemplo 486

Producción de trifluoroacetato de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

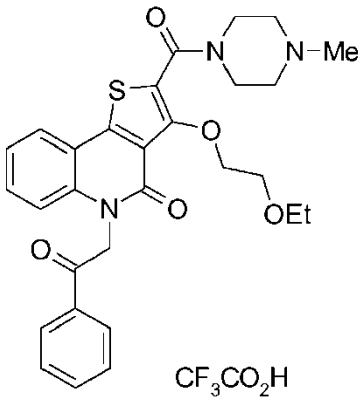


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N,N-bis(1-metiletil)etano-1,2-diamina.

LC/MS 578 (M+H) .

Ejemplo 487

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

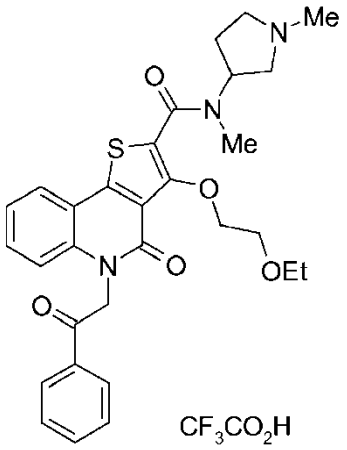


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-metilpiperazina.

LC/MS 534 (M+H) .

Ejemplo 488

Producción de trifluoroacetato 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

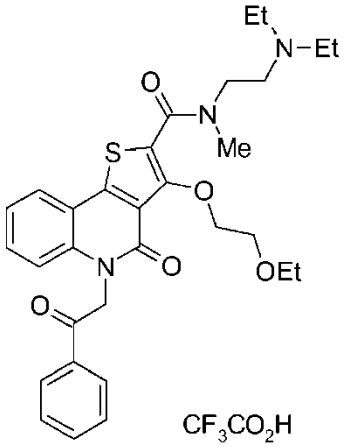


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/MS 548 (M+H) .

Ejemplo 489

Producción de trifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

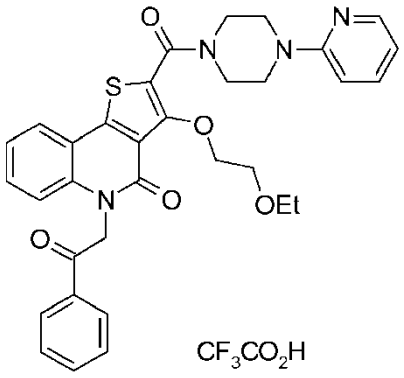


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y N,N-dietil-N'-metiletano-1,2-diamina.

LC/MS 564 (M+H).

Ejemplo 490

Producción de trifluoroacetato de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

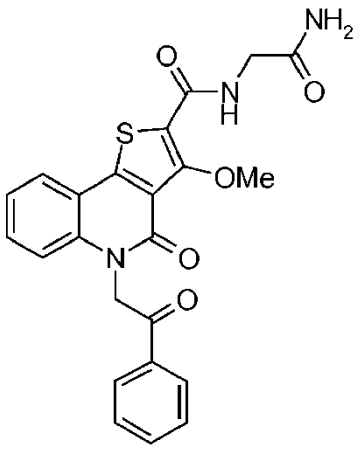


De la misma forma que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 21 y 1-(piridin-2-il)piperazina.

LC/MS 597 (M+H).

Ejemplo 491

Producción de N-(2-amino-2-oxoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

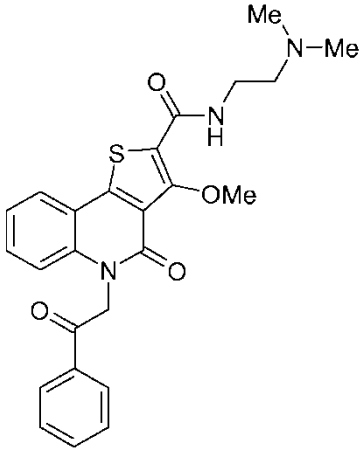


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (175 mg, 0,44 mmol), amida de glicina (56 mg, 0,51 mmol), HOBt (89 mg, 0,66 mmol) y WSCD (126 mg, 0,66 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, etanol y éter dietílico, y se recristalizó a partir de DMF para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 54 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,95 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,06 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,69 (5H, m), 7,73-7,82 (1H, m), 8,06 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 8,13-8,22 (2H, m), 8,28 (1H, t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 492

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

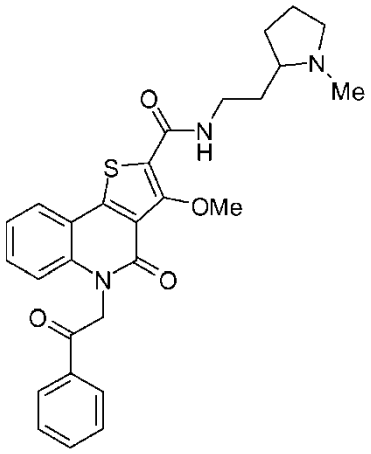


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 81 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (130 mg, 0,33 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (44 mg, 0,49 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,23 (6H, s), 2,45 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,42 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,02 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,13-8,19 (3H, m).

Ejemplo 493

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

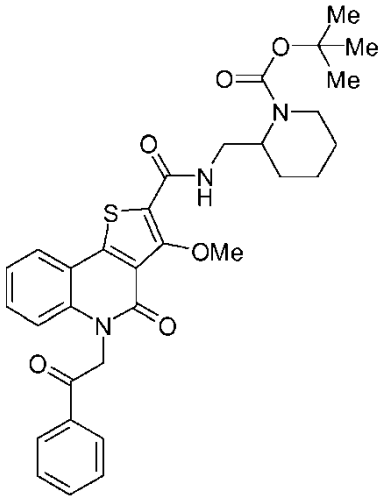


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (86 mg, 52 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (130 mg, 0,33 mmol) y 2-(2-aminoetil)1-metilpirrolidina (63 mg, 0,49 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,45-1,70 (4H, m), 1,78-2,15 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,90-2,97 (1H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 4,01 (3H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,16-8,22 (3H, m).

Ejemplo 494

Producción de 2-[(1[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

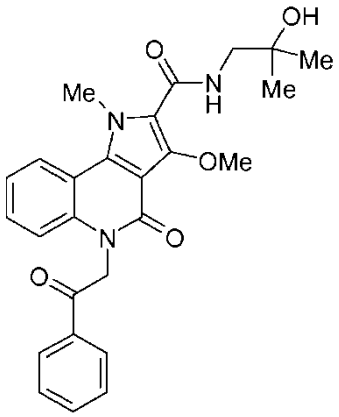


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 85 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (150 mg, 0,38 mmol) y 2-aminometil-N-Boc-piperidina (122 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,39 (9H, s), 1,40-1,60 (1H, m), 1,60-1,80 (5H, m), 2,94 (1H, t, J = 12,6 Hz), 3,51-3,57 (1H, m), 3,70-3,90 (1H, br), 4,03 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,15 (3H, s), 4,45-4,60 (1H, m), 5,86 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,47 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,65-7,70 (2H, m), 7,90 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 495

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

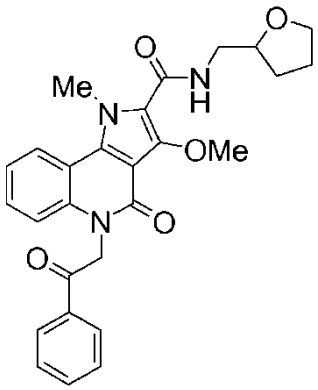


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (215 mg, 91 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (59,3 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (6H, s), 3,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,02 (3H, s), 4,38 (3H, s), 4,69 (1H, s), 5,98 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,03 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,39 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 496

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

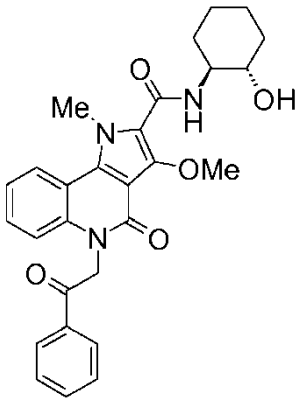


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (199 mg, 82 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (68,7 µL, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,56-1,67 (1H, m), 1,76-1,99 (3H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 3,96-4,04 (4H, m), 4,36 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,03 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 497

Producción de N-[trans-2-hidroxiciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

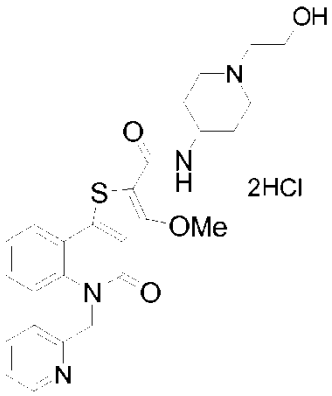


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (168 mg, 67 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (101 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,36 (4H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 3,30-3,45 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,36 (3H, s), 4,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 498

Producción de diclorhidrato de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

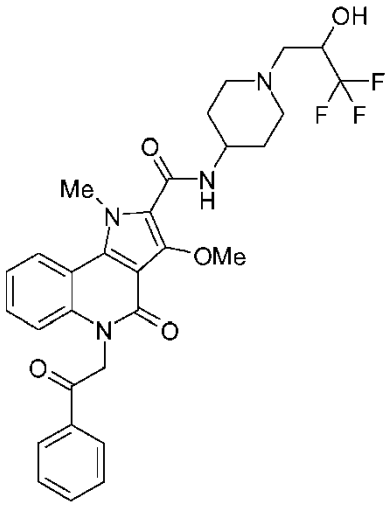


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 667 (60 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (37 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0,37 mmol) y DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo, acetato de etilo/metanol=50/1 a 50/2) para proporcionar un sólido blanco. A una solución del sólido blanco en acetato de etilo (2 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL), y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 5 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,91-2,27 (4H, m), 3,05-3,30 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 4,07-4,10 (4H, m), 5,69 (2H, s), 7,28-7,34 (3H, m), 7,41-7,58 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,40-9,55 (2H, br), 9,60-9,70 (1H, br).

Ejemplo 499

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

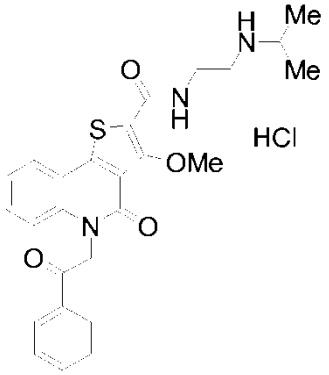


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (150 mg, 64 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,400 mmol), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (62,2 µL, 0,600 mmol) y carbonato de potasio (249 mg, 1,80 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,70 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,09-6,16 (1H, m), 7,28-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz).

Ejemplo 500

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

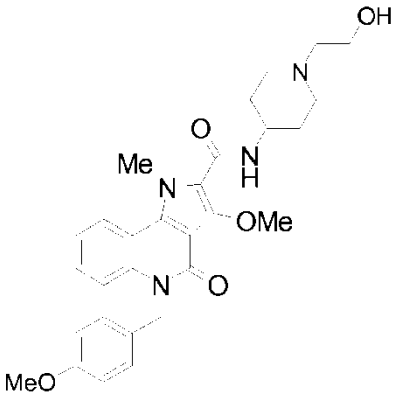


A una solución del compuesto del Ejemplo 97 (150 mg, 0,30 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,1 mL), y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (107 mg, 69 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,13 (2H, br s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,68 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,07 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,77 (2H, br s).

Ejemplo 501

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

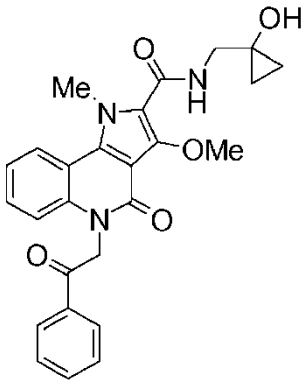


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1,91 g, 75 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2,50 g, 4,89 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58 (2H, q, J = 9,9 Hz), 1,85 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,18 (2H, t, J = 9,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,78 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,50 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,69 (3H, s), 3,70-3,85 (1H, br), 4,04 (3H, s), 4,29 (3H, s), 4,35-4,40 (1H, m), 5,40-5,65 (2H, br), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz) .

Ejemplo 502

Producción de N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

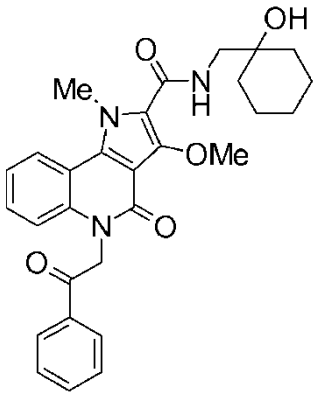


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (219 mg, 93 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-(aminometil)ciclopropanol (58,0 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,55-0,65 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,01 (3H, s), 4,37 (3H, s), 5,50 (1H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz).

Ejemplo 503

Producción de N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

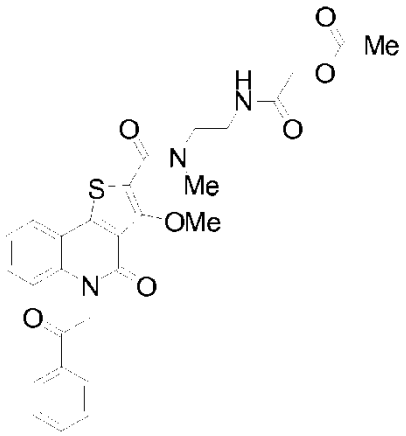


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (235 mg, 92 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,512 mmol) y 1-(aminometil)ciclohexanol (110 mg, 0,666 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,70 (10H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,38 (3H, s), 4,50 (1H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,02 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 504

Producción de acetato de 2-({2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}amino)-2-oxoetilo

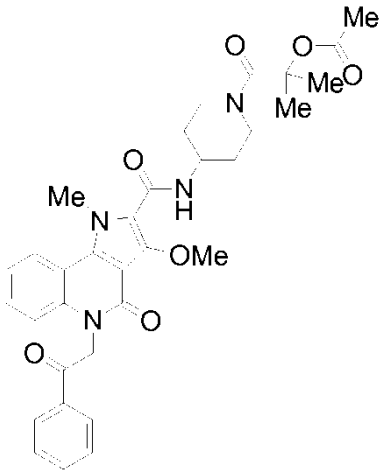


A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (150 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (69 mg, 0,68 mmol) en THF (10 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 0,34 mmol) con enfriamiento con hielo. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo con respecto a acetato de etilo/metanol=50/1) para proporcionar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (140 mg, 82 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:2,28 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,62 (2H, br s), 3,77 (2H, br s), 4,02 (3H, s), 4,60 (2H, s), 5,87 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 505

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetilo

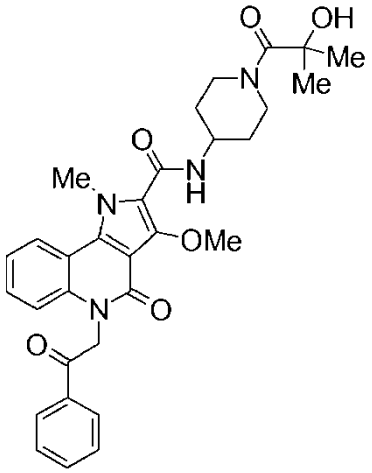


De la misma forma que en el Ejemplo 504, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol) y acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (63,0 µL, 0,440 mmol) .

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,36-1,50 (10H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,75-3,40 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,00-4,25 (1H, m), 4,29 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 506

Producción de N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

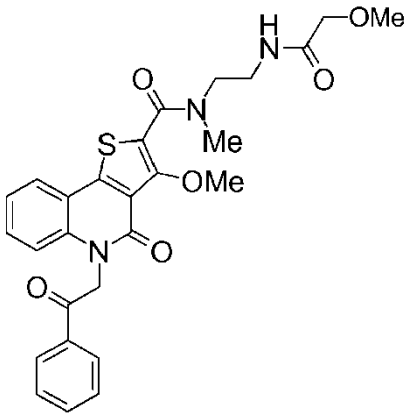


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (123 mg, 55 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 505, solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,5 mL) y etanol (12 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,33 (6 H, s), 1,40-1,60 (2 H, m), 1,80-1,95 (2 H, m), 2,75-3,45 (2 H, m), 3,97 (3 H, s), 4,00-4,20 (1 H, m), 4,31 (3H, s), 4,20-4,80 (2H, m), 5,39 (1 H, s), 5,97 (2 H, s), 7,29-7,39 (2 H, m), 7,45-7,50 (1 H, m), 7,63 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1 H, m), 7,93 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15-8,18 (2 H, m), 8,37 (1 H, d, J = 8,3, 1,4 Hz).

Ejemplo 507

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(metoxiacetil)amino]etil}-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

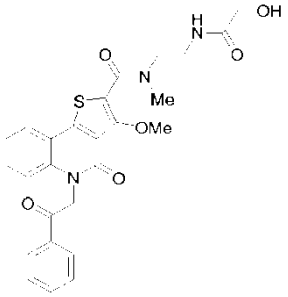


A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (100 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,45 mmol) en THF (10 mL) se le agregó cloruro de metoxiacetilo (25 mg, 0,23 mmol) con enfriamiento con hielo. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo con respecto a acetato de etilo/metanol=50/1) para proporcionar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (61 mg, 56 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,06 (3H, s), 3,30-3,50 (5H, m), 3,50-3,65 (2H, br), 3,70-3,95 (5H, m), 5,98 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,46-7,96 (7H, m), 8,18 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 508

Producción de N-{2-[(hidroxiacetil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

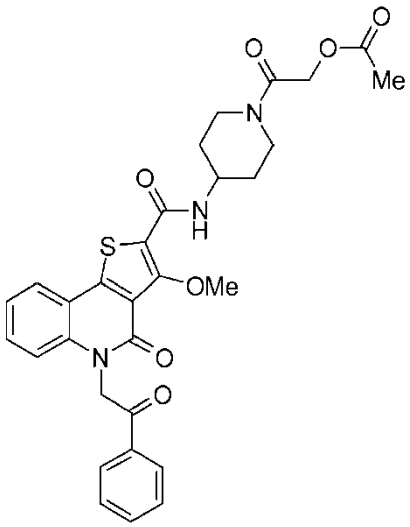


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 504 (120 mg, 0,22 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (2 mL) en THF (4 mL)-metanol (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La recristalización del sólido bruto a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (65 mg, 58 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,06 (3H, s), 3,20-3,40 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, br), 3,70-3,86 (5H, m), 5,40-5,55 (1H, br), 5,98 (2H, s), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,87-7,96 (2H, m), 8,16-8,19 (2H, m).

Ejemplo 509

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

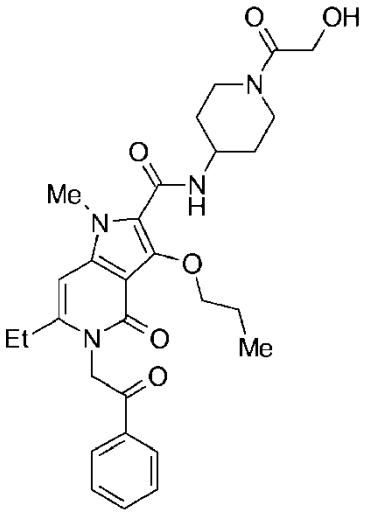


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (429 mg, 56 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (620 mg, 1,20 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,44-1,64 (2H, m), 2,01-2,28 (5H, m), 2,88-3,05 (1H, m), 3,17-3,34 (1H, m), 3,59-3,75 (1H, m), 4,15 (3H, s), 4,19-4,35 (1H, m), 4,41-4,54 (1H, m), 4,65-4,84 (2H, m), 5,87 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,28-7,35 (1H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,65-7,74 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 8,06-8,18 (2H, m).

Ejemplo 510

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

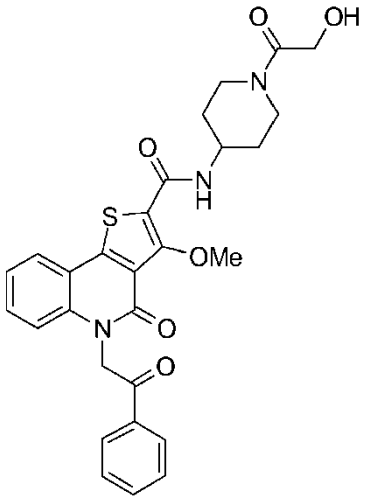


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (199 mg, 74 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 173 (198 mg, 0,50 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,55 (2H, m), 1,59-1,75 (2H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,77-2,91 (1H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,97-4,14 (3H, m), 4,20-4,34 (3H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,59 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,56-7,68 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m).

Ejemplo 511

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

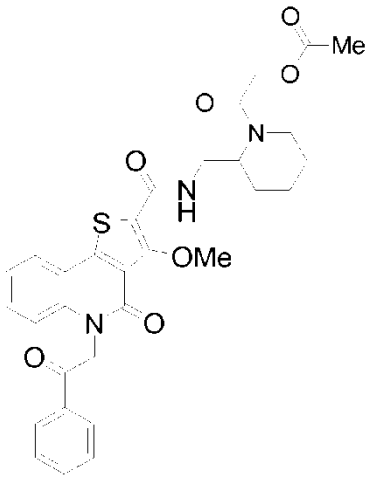


A una solución mixta de la solución del Ejemplo 509 (200 mg, 0,35 mmol) en THF (3.2 mL)-etanol (11 mL) se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,6 mL, 13 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se sometió a filtración por gel de aminosílice. El filtrado se concetró a presión reducida, el residuo se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 50 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,43-1,64 (2H, m), 2,07-2,24 (2H, m), 2,98-3,24 (2H, m), 3,44-3,58 (1H, m), 3,62 (1H, t, J = 4,3 Hz), 4,15 (3H, s), 4,19 (2H, d, J = 4,3 Hz), 4,22-4,35 (1H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 5,86 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,44-7,63 (4H, m), 7,64-7,73 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,06-8,16 (2H, m).

Ejemplo 512

Producción de acetato de 2-{2-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoetilo

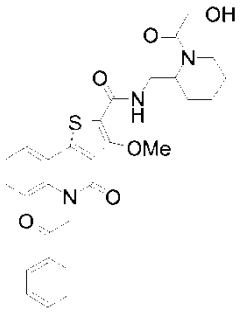


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 84 (500 mg, 0,95 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (142 mg, 1,04 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,80 (6H, m), 2,00 (3H, s), 2,81 (0,5H, t, J = 13,1 Hz), 3,20-3,90 (3H, m), 3,99-4,04 (3,5H, m), 4,24 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 4,65 (0,5H, d, J = 14,7 Hz), 4,80-4,82 (2H, m), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,89 (0,5H, br t), 8,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,17-8,19 (2H, m), 8,26 (0,5H, br s).

Ejemplo 513

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

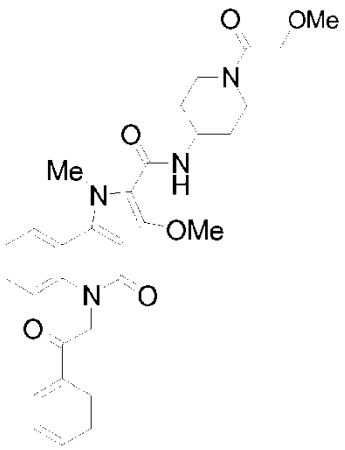


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (109 mg, 58 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 512 (200 mg, 0,34 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,10-1,80 (6H, m), 2,86 (0,5H, t, J = 12,9 Hz), 3,26 (0,5H, t, J = 15,0 Hz), 3,35-3,48 (1,5H, m), 3,70-3,90 (0,5H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 4,05-4,15 (1,5H, m), 4,25-4,40 (1,5H, m), 4,75-4,90 (0,5H, m), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,85-7,95 (0,5H, br), 8,04 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 8,16-8,19 (2,5H, m).

Ejemplo 514

Producción de 3-metoxi-N-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

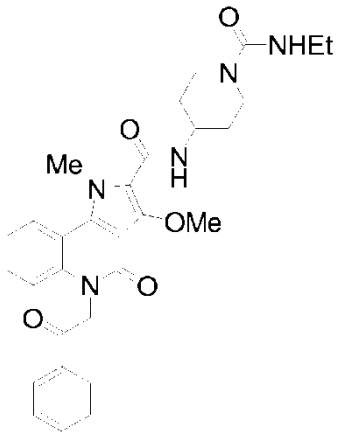


De la misma forma que en el Ejemplo 507, el compuesto del título (159 mg, 73 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (40,3 µL, 0,440 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,35-1,65 (2 H, m), 1,80-2,00 (2 H, m), 2,80-2,95 (1 H, m), 3,05-3,25 (1 H, m), 3,30 (3 H, s), 3,65-3,85 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 4,00-4,25 (4 H, m), 4,31 (3 H, s), 5,97 (2 H, s), 7,29-7,39 (2 H, m), 7,45-7,50 (1 H, m), 7,63 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1 H, m), 7,95 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15-8,18 (2 H, m), 8,37 (1 H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 515

Producción de N-[1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

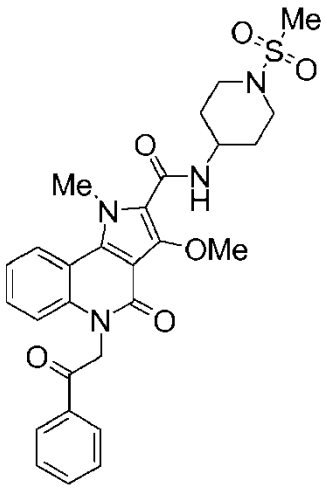


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol) y THF (10 mL) se le agregó isocianato de etilo (101 µL, 1,27 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF proporcionó el compuesto del título (172 mg, 75 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,50 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,80-3,10 (4H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,95-4,10 (1H, m), 4,30 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,48 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,28-7,39 (2H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 516

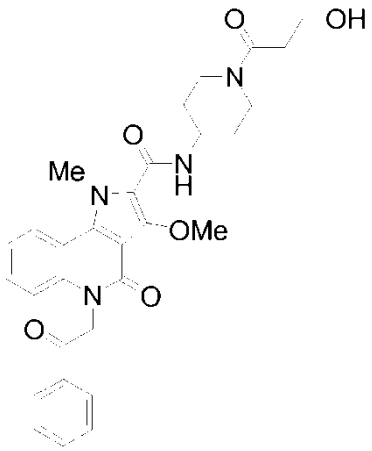
Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol), trietilamina (423 µL, 3,18 mmol) y THF (10 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (98,3 µL, 1,27 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (141 mg, 61 %) como un polvo blanco. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,60-1,75 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,85-3,05 (5H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 517

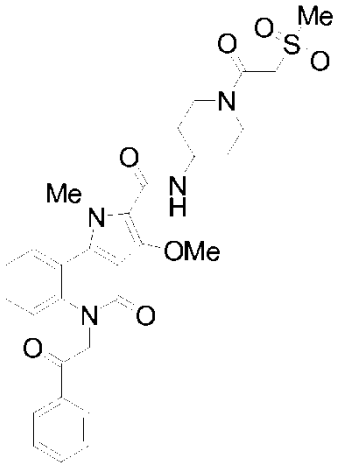
Producción de N-[1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol), trietilamina (423 µL, 3,18 mmol) y THF (10 mL) se le agregó β-propiolactona (39,9 µL, 0,635 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (70,0 mg, 30 %) como un polvo blanco. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,30-1,60 (2 H, m), 1,80-2,00 (2 H, m), 2,45-2,55 (2 H, m), 2,80-2,90 (1 H, m), 3,15-3,25 (1 H, m), 3,61-3,70 (2 H, m), 3,80-3,95 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 4,00-4,15 (1 H, m), 4,15-4,35 (1 H, m), 4,31 (3H, s), 4,51 (1 H, t, J=5,4 Hz), 5,97 (2 H, s), 7,29-7,39 (2 H, m), 7,45-7,50 (1 H, m), 7,63 (2 H, t, J =7,5 Hz), 7,73-7,79 (1 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,15-8,22 (2 H, m), 8,37 (1 H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 518

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[(metilsulfonil)acetil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

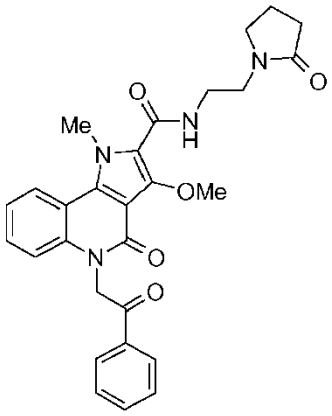


A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,423 mmol), ácido (metilsulfonil)acético (76,0 mg, 0,550 mmol) y HOBt (85,8 mg, 0,635 mmol) en DMF (4 mL) se le agregó WSCD (122 mg, 0,635 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (60,3 mg, 24 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,35-1,70 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,20-3,35 (1H, m), 3,90-4,20 (5H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,30 (3H, s), 4,50 (2H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 519

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[2-(2-oxopirrolidin-l-il)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

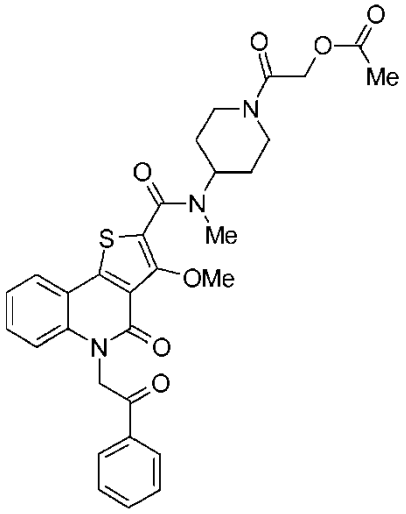


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (153 mg, 60 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona (72 mg, 0,56 mmol), HOBt (89 mg, 0,66 mmol), WSCD (127 mg, 0,66 mmol) y DMF (6,0 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,97-2,14 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,44-3,59 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,18 (3H, s), 4,47 (3H, s), 5,88 (2H, s), 7,00-7,09 (1H, m), 7,21-7,33 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,62-7,71 (1H, m), 7,81 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,07-8,16 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 520

Producción de acetato de 2-{4-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo

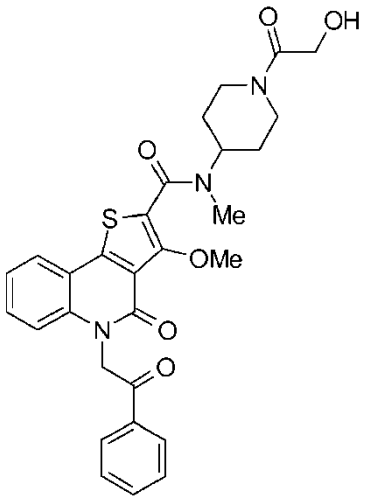


De la misma forma que en el Ejemplo 73, se obtuvo clorhidrato de N-metil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (500 mg, 1,3 mmol) y 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (327 mg, 1,5 mmol) y, de la misma forma que en los Ejemplos 500 y 130, el compuesto del título (182 mg, 24 %) se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,59-1,91 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,57-2,77 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,99-3,17 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,69-3,90 (4H, m), 4,29-4,50 (1H, m), 4,78 (2H, s), 5,98 (2H, s), 7,30-7,38 (1H, m), 7,43-7,70 (4H, m), 7,73-7,82 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 8,11-8,22 (2H, m).

Ejemplo 521

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

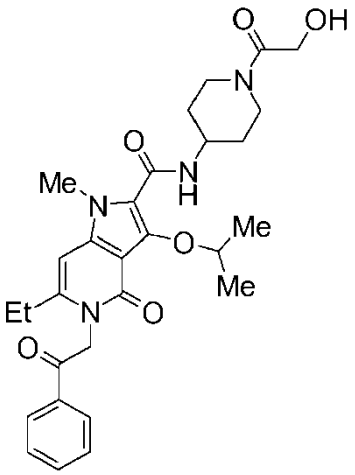


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (115 mg, 66 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 520 (187 mg, 0,32 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,6 mL), THF (3,2 mL) y etanol (11 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,64-1,98 (4H, m), 2,67-2,89 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,05-3,19 (1H, m), 3,52-3,66 (2H, m), 4,01 (3H, s), 4,10-4,26 (3H, m), 4,66-4,85 (1H, m), 5,87 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,23-7,32 (1H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,52-7,62 (2H, m), 7,63-7,75 (1H, m), 7,84 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,99-8,20 (2H, m).

Ejemplo 522

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

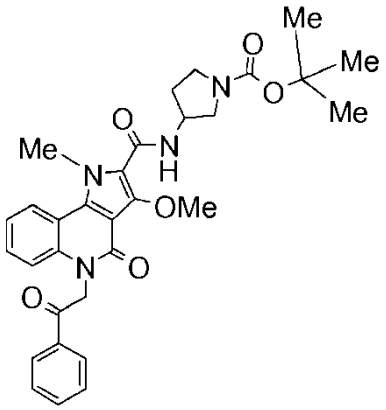


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (237 mg, 88 %) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 174 (188 mg, 0,50 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,12-1,26 (9H, m), 1,26-1,57 (2H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,76-2,94 (1H, m), 3,02-3,20 (1H, m), 3,59-3,76 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,96-4,19 (3H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 4,50 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,94-5,09 (1H, m), 5,59 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,56-7,69 (3H, m), 7,69-7,78 (1H, m), 8,06-8,16 (2H, m).

Ejemplo 523

Producción de 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

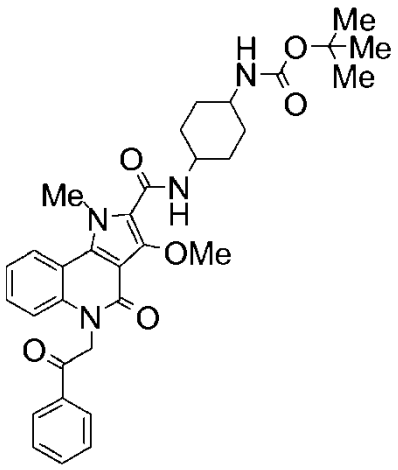


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (400 mg, 1,02 mmol) y 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (248 mg, 1,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,41 (9 H, s), 1,87-2,02 (1 H, m), 2,05-2,19 (1 H, m, J = 14,7 Hz), 3,19-3,46 (3 H, m), 3,48-3,61 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,30 (3 H, s), 4,40-4,52 (1 H, m), 5,97 (2 H, s), 7,27-7,41 (2 H, m), 7,44-7,53 (1 H, m), 7,63 (2 H, t, J =7,6 Hz), 7,72-7,80 (1 H, m), 8,11-8,22 (3 H, m), 8,37 (1 H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 524

Producción de [4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

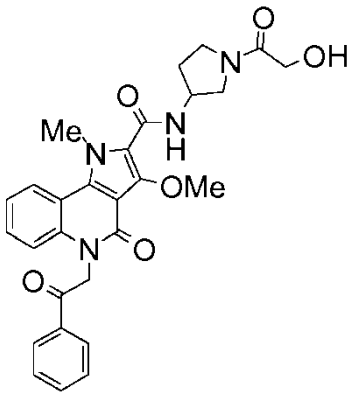


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (400 mg, 1,02 mmol) y (4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (285 mg, 1,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,16-1,69 (13H, m), 1,72-1,96 (4H, m), 3,16-3,29 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m, J = 11,1 Hz), 3,95 (2,5H, s), 4,07 (0,5H, s), 4,30 (2,5H, s), 4,39 (0,5H, s), 5,97 (2H, s), 6,70-6,81 (0,8H, m), 6,85-6,94 (0,2H, m), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,72-7,86 (2H, m), 8,14-8,22 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 525

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



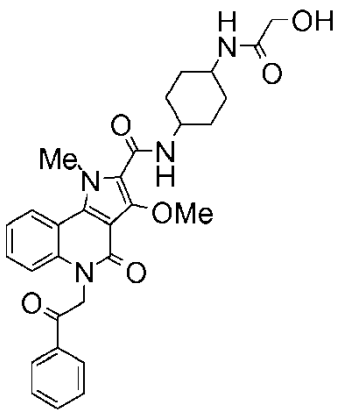
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 523, acetato de etilo (2 mL) y una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, se agregó al residuo una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinó el extracto, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (153 mg, 27 %) como un polvo blanco.

A una mezcla de la 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (153 mg, 0,327 mmol) obtenida de esta forma, trietilamina (99,7 µL, 0,720 mmol) y THF (3 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (38,7 µL, 0,360 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (4 mL) y etanol (12 mL), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (8,5 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF proporcionó el compuesto del título (121 mg, 72 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,86-2,31 (2H, m), 3,33-3,56 (3H, m), 3,58-3,72 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (2H, dd, J = 10,2, 5,7 Hz), 4,29 (3H, d, J = 2,1 Hz), 4,40-4,64 (2H, m), 5,97 (2H, s), 7,27-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,72-7,81 (1H, m), 8,12-8,23 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 526

Producción de N-{4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



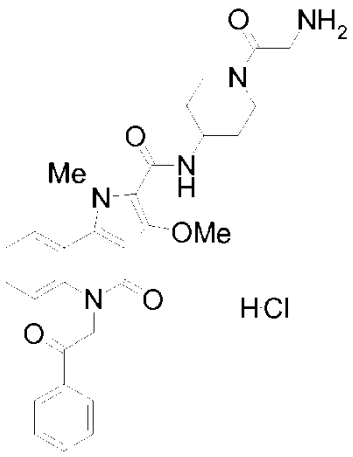
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 88 (190 mg, 0,363 mmol), trietilamina (151 µL, 1,09 mmol) y THF (7 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (46,9 µL, 0,436 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (2,5 mL) y etanol (5 mL), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (4,5 mL) y se extrajo dos veces con

acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/THF=10/0 - 0/10). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF proporcionó el compuesto del título (91,1 mg, 46 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44 (4H, t, J = 10,1 Hz), 1,67-1,85 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 3,55-3,84 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,43 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,97 (2H, s), 7,23-7,40 (2H, m), 7,43-7,55 (2H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,89 (2H, m), 8,11-8,23 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 527

Producción de clorhidrato de N-(1-glicilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

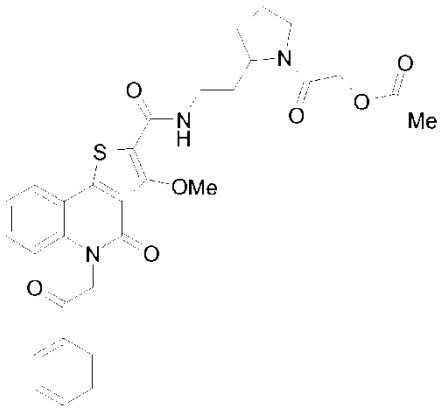


A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (250 mg, 0,529 mmol), N-Boc-glicina (111 mg, 0,635 mmol) y HOBt (107 mg, 0,794 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (152 mg, 0,794 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 mL), se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (236 mg, 79 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,70 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,05-4,30 (2H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73-7,79 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,08-8,21 (5H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 528

Producción de acetato de 2-{2-[2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetilo

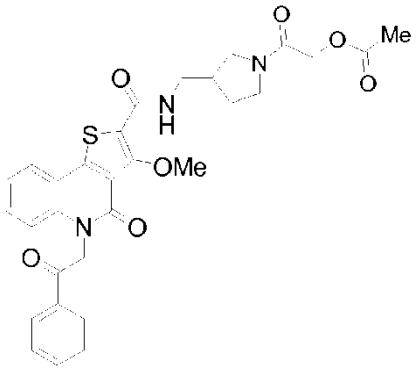


De la misma forma que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (200 mg, 89 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 82 (200 mg, 0,38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (57 mg, 0,42 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-2,00 (6H, m), 2,08 (3H, s), 2,90-3,10 (1H, m), 3,38-3,49 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,73 (2H, s), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,45 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 529

Producción de acetato de 2-{3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetilo

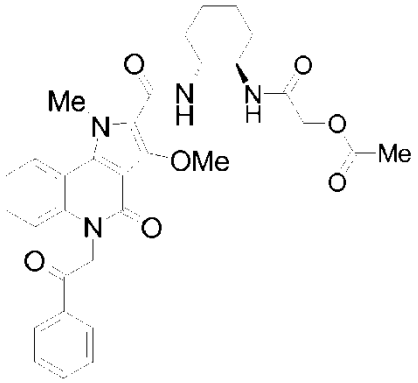


De la misma forma que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (160 mg, 71 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 669 (200 mg, 0,39 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (87 mg, 0,86 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,60-1,78 (2H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,50-2,70 (1H, m), 3,07-3,57 (6H, m), 4,03 (1,5H, m), 4,04 (1,5H, s), 4,65 (2H, m), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,23 (2H, m).

Ejemplo 530

Producción de acetato de 2-{[trans-2-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoetilo

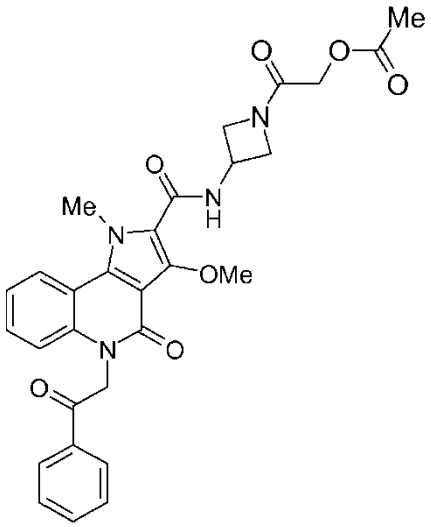


De la misma forma que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (190 mg, 85 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 85 (200 mg, 0,38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (63 mg, 0,46 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,41 (4H, m), 1,71 (2H, br s), 1,80-1,90 (1H, br d), 2,04 (3H, s), 2,41-2,45 (1H, m), 3,72-3,85 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,26 (3H, s), 4,40 (2H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,82 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 531

Producción de acetato de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidin-1-il]-2-oxoetilo

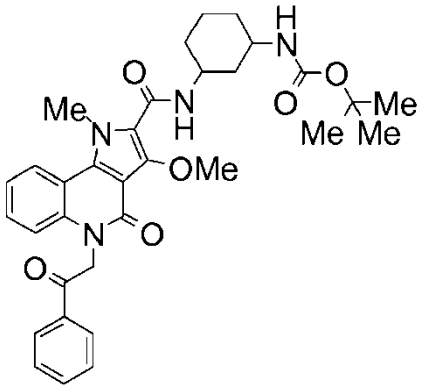


De la misma forma que en el Ejemplo 123, se obtuvo clorhidrato de N-azetidin-3-il-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (600 mg) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 670 (610 mg, 1,12 mmol). El compuesto del título (121 mg, 17 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del polvo blanco obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 504.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,09 (3H, s), 3,30-3,50 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,16 (1H, s), 4,36 (3H, s), 4,40-4,42 (2H, m), 4,48 (2H, m), 5,97 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,16-8,23 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 532

Producción de [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

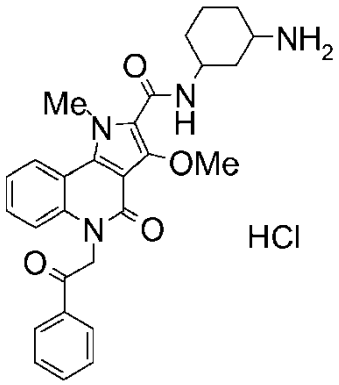


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (400 mg, 1,02 mmol) y (3-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (285 mg, 1,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,98-1,46 (13H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 3,23-3,42 (1H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,04 (1H, s), 4,30 (2H, s), 4,35 (1H, s), 5,97 (2H, s), 6,76-6,94 (1H, m), 7,24-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,80 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,22 (2H, m), 8,31-8,42 (1H, m).

Ejemplo 533

Producción de clorhidrato de N-(3-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

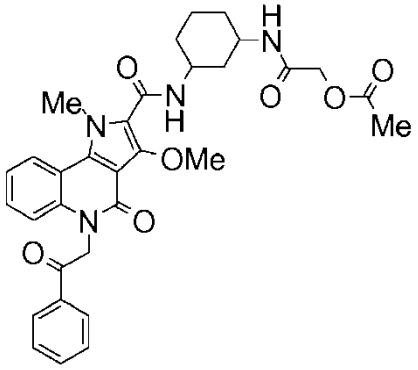


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 532 (380 mg, 0,648) y acetato de etilo (4 mL) se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (305 mg, 90 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,09-2,03 (7H, m), 2,17-2,32 (1H, m), 3,05-3,24 (1H, m), 3,80-4,10 (4H, m), 4,28 (2,5H, s), 4,32 (0,5H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,53 (3H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,95-8,22 (6H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 534

Producción de acetato de 2-{[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoetilo

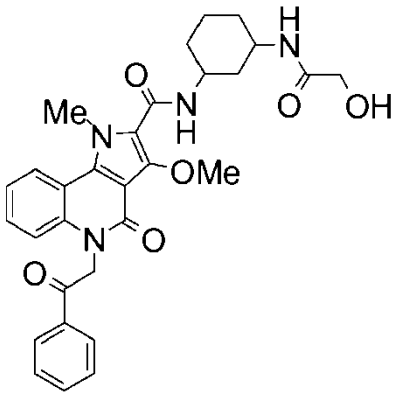


De la misma forma que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (223 mg, 70 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 533 (285 mg, 0,546 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (70,4 µL, 0,655 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,06-1,48 (4H, m), 1,67-1,93 (3H, m), 2,00-2,12 (4H, m), 3,59-3,76 (1H, m), 3,78-3,91 (1H, m), 3,95 (2,7H, s), 4,03 (0,3H, s), 4,29 (2,7H, s), 4,35 (0,3H, s), 4,41 (1,8H, s), 4,45 (0,2H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,40 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,72-7,80 (1H, m), 7,85-7,99 (2H, m), 8,11-8,23 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 535

Producción de N-{3-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

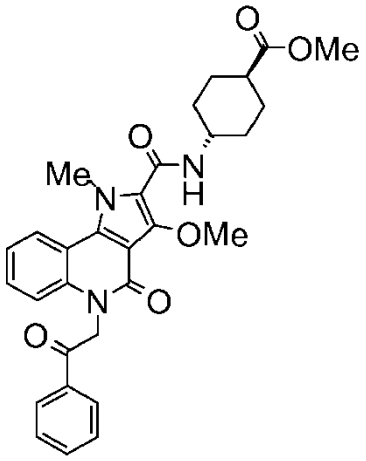


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (173 mg, 93 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 534 (200 mg, 0,34 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (0,5 mL), THF (2,5 mL) y etanol (5 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,12-1,50 (4H, m), 1,66-1,82 (2H, m), 1,84-1,94 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 3,65-3,91 (4H, m), 3,95 (2,7H, s), 4,06 (0,3H, s), 4,30 (2,7H, s), 4,35 (0,3H, s), 5,39 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,98 (2H, s), 7,24-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,69 (3H, m), 7,76 (1H, t, J =,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 536

Producción de trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo

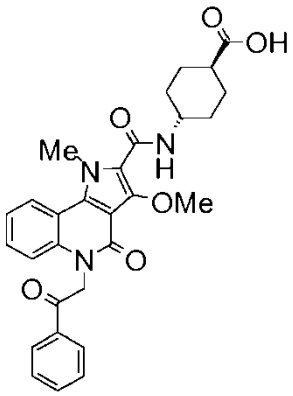


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (535 mg, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (500 mg, 1,28 mmol), trietilamina (230 µL, 1,66 mmol) y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (321 mg, 1,66 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,27-1,60 (4H, m), 1,87-2,07 (4H, m), 2,25-2,41 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,69-3,86 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,96 (2H, s), 7,25-7,41 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,88 (2H, m), 8,11-8,23 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 537

Producción de ácido trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico

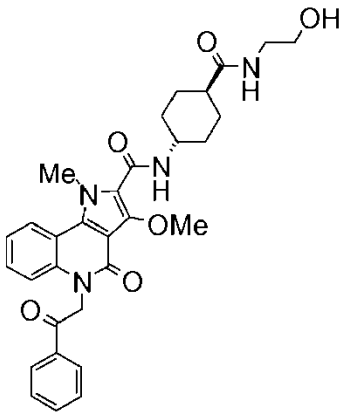


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 536 (300 mg, 0,566 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1 mL) y etanol (7 mL) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1,5 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 81 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25-1,57 (4H, m), 1,85-2,05 (4H, m), 2,10-2,26 (1H, m), 3,67-3,85 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,29 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,25-7,41 (2H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,88 (2H, m), 8,12-8,24 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 12,23 (1H, br s).

Ejemplo 538

Producción de N-{trans-4-[(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

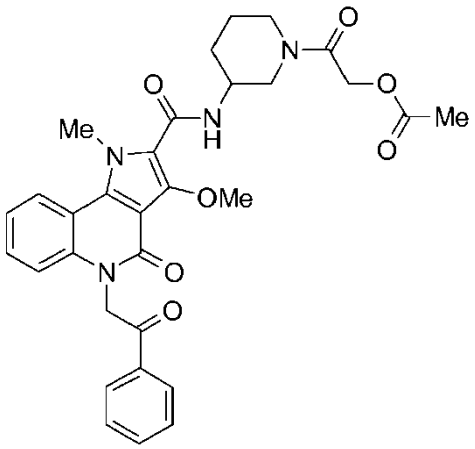


A una solución del compuesto del Ejemplo 537 (215 mg, 0,417 mmol), 2-aminoetanol (32,5 µL, 0,542 mmol) y HOBt (84,6 mg, 0,626 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó WSCD (120 mg, 0,626 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 8/2). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF proporcionó el compuesto del título (131 mg, 56 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,22-1,58 (4H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,65-3,84 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,30 (3H, s), 4,63 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,97 (2H, s), 7,25-7,41 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58-7,68 (2H, m), 7,70-7,88 (3H, m), 8,17 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 539

Producción de acetato de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

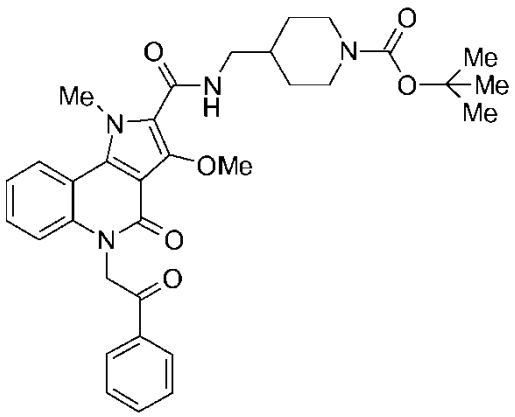


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (284 mg, 39 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (500 mg, 1,3 mmol), 3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (257 mg, 1,3 mmol), HOBt (203 mg, 1,5 mmol), WSCD (294 mg, 1,5 mmol), DMF (15 mL), solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4,0 mL), THF (4,0 mL), metanol (4,0 mL), cloruro de acetoxiacetilo (0,098 mL, 0,91 mmol), trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) y THF (16 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,64-1,88 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,24-3,59 (2H, m), 3,67-3,82 (2H, m), 4,04-4,24 (4H, m), 4,47 (3H, s), 4,67-4,88 (2H, m), 5,79-5,97 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20-7,34 (1H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61-7,71 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,07-8,16 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz).

Ejemplo 540

Producción de 4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

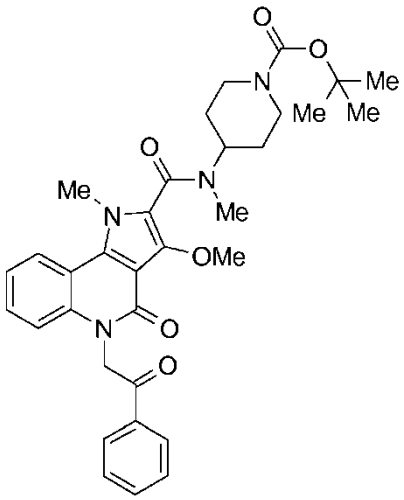


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (521 mg, 69 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (500 mg, 1,3 mmol), 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (302 mg, 1,4 mmol), HOBt (208 mg, 1,5 mmol), WSC (294 mg, 1,5 mmol) y DMF (15 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,14-1,33 (2H, m), 1,41-1,51 (9H, m), 1,70-1,85 (3H, m), 2,63-2,80 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,03-4,25 (5H, m), 4,47 (3H, s), 5,89 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,31 (1H, m), 7,36-7,46 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,76 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,05-8,16 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 541

Producción de 4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

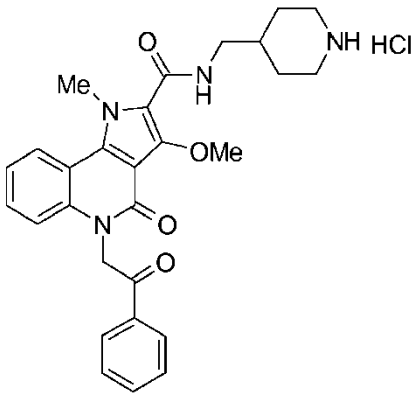


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (565 mg, 75 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (500 mg, 1,3 mmol), 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (274 mg, 1,3 mmol), HOBt (208 mg, 1,5 mmol), WSCD (294 mg, 1,5 mmol) y DMF (15 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42-1,52 (9 H, m), 1,65-1,86 (4H, m), 2,56-2,97 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,97-4,20 (7H, m), 4,22-4,37 (1H, m), 4,61-4,81 (1H, m), 5,89 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,30 (1H, m), 7,33-7,43 (1H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,05-8,15 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 542

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

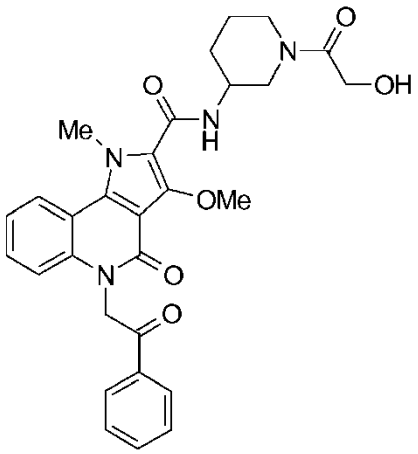


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 540 (500 mg, 0,85 mmol) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4,0 mL) en THF (4,0 mL)-metanol (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4,0 mL) y metanol (8,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se recristalizó a partir de metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (356 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,29-1,48 (2H, m), 1,75-1,95 (3H, m), 2,78-2,94 (2H, m), 3,18-3,38 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,31 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,27-7,42 (2H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 7,72-7,81 (1H, m), 8,07-8,22 (3H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,51 (2H, br s).

Ejemplo 543

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

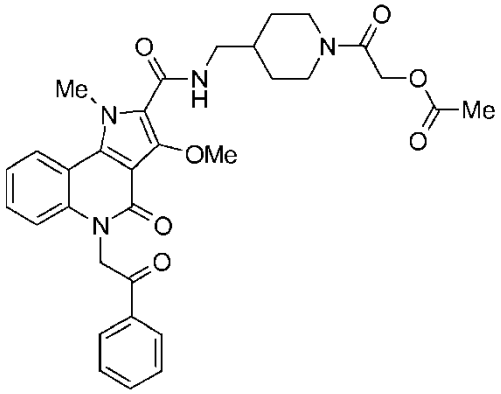


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (69 mg, 43 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 539 (174 mg, 0,30 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,6 mL), THF (3,2 mL) y etanol (11 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44-1,81 (3H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 3,29-3,61 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,91-4,02 (4H, m), 4,04-4,17 (2H, m), 4,35 (3H, s), 4,54 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,97 (2H, s), 7,27-7,42 (2H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,89-8,01 (1H, m), 8,12-8,21 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 544

Producción de acetato de 2-{4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoetilo

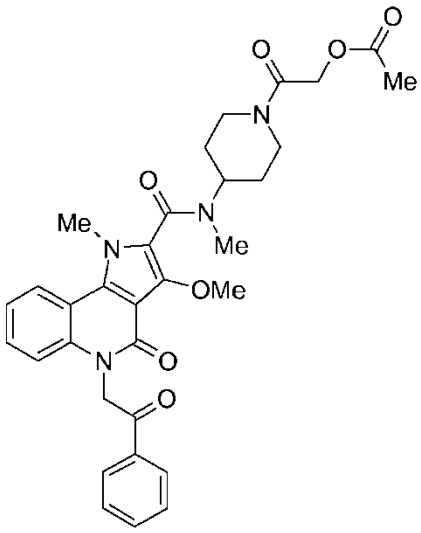


A una solución del compuesto del Ejemplo 542 (400 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmol) en THF (17 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (0,10 mL, 0,95 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se filtró a través de gel de aminosílice. Se concentró el filtrado, y se recristalizó el residuo a partir de etanol-hexano para proporcionar el compuesto del título (321 mg, 71 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,16-1,37 (2H, m), 1,78-1,99 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,58-2,71 (1H, m), 2,99-3,15 (1H, m), 3,31-3,43 (2H, m), 3,63-3,76 (1H, m), 4,17 (3H, s), 4,47 (3H, s), 4,57-4,66 (1H, m), 4,73 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,01-7,08 (1H, m), 7,20-7,33 (1H, m), 7,37-7,47 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,62-7,71 (1H, m), 7,79 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,07-8,17 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 545

Producción de acetato de 2-{4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo

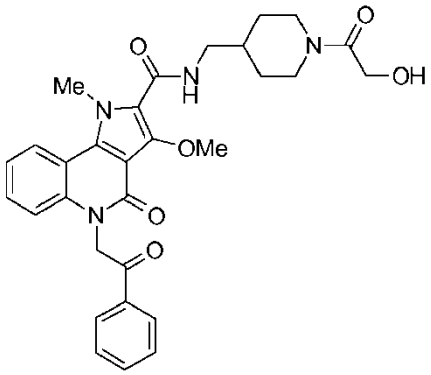


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (226 mg, 40 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 541 (565 mg, 0,96 mmol), solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4,0 mL), THF (4,0 mL), metanol (4,0 mL), cloruro de acetoxiacetilo (0,077 mL, 0,71 mmol), trietilamina (0,22 mL, 1,6 mmol) y THF (13 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,70-1,97 (4H, m), 2,15-2,24 (3H, m), 2,50-2,83 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,10-3,33 (1H, m), 3,63-3,86 (1H, m), 4,02 (3H, s), 4,04-4,11 (3H, m), 4,60-4,87 (4H, m), 5,89 (2H, s), 7,02-7,10 (1H, m), 7,17-7,32 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,47-7,60 (2H, m), 7,61-7,71 (1H, m), 8,07-8,15 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz).

Ejemplo 546

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3-metoxi-l-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

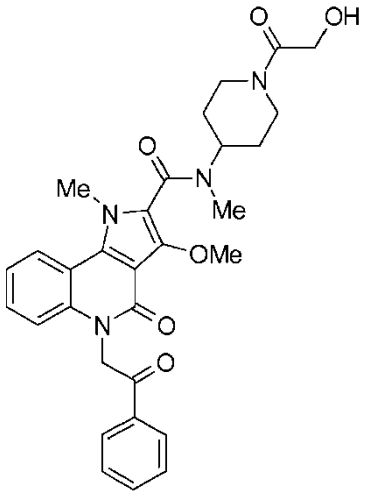


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (77 mg, 41 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 544 (200 mg, 0,34 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,8 mL), THF (3,6 mL) y etanol (13 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,99-1,26 (2H, m), 1,65-1,93 (3H, m), 2,57-2,71 (1H, m), 2,87-3,01 (1H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,27-4,40 (4H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 5,97 (2H, s), 7,25-7,42 (2H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,13-8,21 (2H, m), 8,37 (1H, dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 547

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

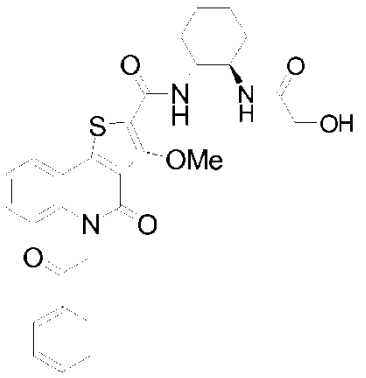


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (117 mg, 62 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 545 (205 mg, 0,35 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (1,8 mL), THF (3,6 mL) y etanol (13 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,65-2,01 (4H, m), 2,78-2,92 (1H, m), 2,99-3,09 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,48-3,69 (2H, m), 3,99-4,04 (3H, m), 4,04-4,11 (3H, m), 4,14-4,30 (2H, m), 4,61-4,88 (2H, m), 5,89 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22-7,32 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,72 (1H, m), 8,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 548

Producción de N-{trans-2-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

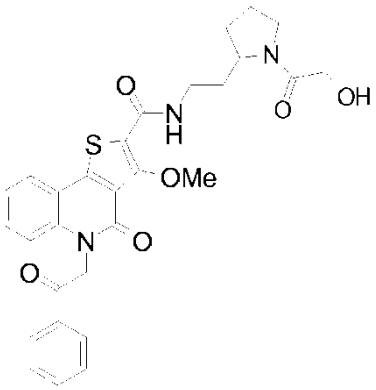


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (88 mg, 58 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 530 (150 mg, 0,26 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,20-1,50 (6H, m), 1,70 (2H, br s), 1,87 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,72-3,94 (7H, m), 4,31 (3H, s), 5,48 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,97 (2H, s), 7,28-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61-7,67 (3H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 8,137 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 549

Producción de N-{2-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-2-il]etil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

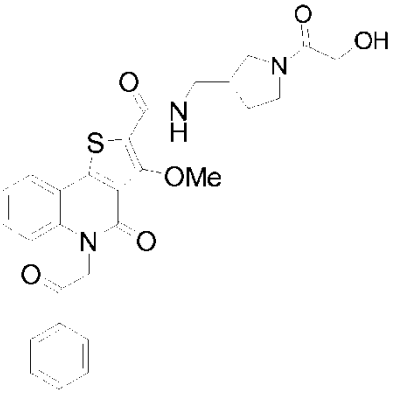


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (70 mg, 51 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 528 (150 mg, 0,25 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-2,00 (7H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,30-3,45 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 4,02-4,25 (7H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 550

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

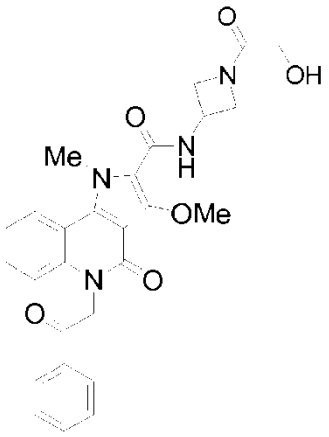


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (31 mg, 29 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 529 (120 mg, 0,20 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58-1,76 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,30-3,65 (5H, m), 3,99 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,03 (3H, d, J = 0,9 Hz), 4,46 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,18 (3H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 551

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

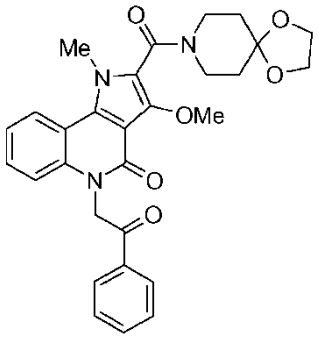


De la misma forma que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (58 mg, 64 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 531 (100 mg, 0,18 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,28-3,44 (2H, m), 3,84-3,86 (5H, tm), 4,22 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,36 (3H, s), 4,39-4,43 (2H, m), 5,55 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,96 (2H, s), 7,30-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,40 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz).

Ejemplo 552

Producción de 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

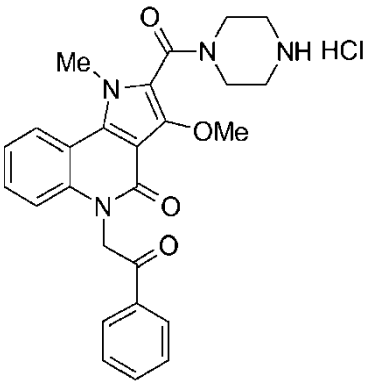


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (279 mg, 60 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (350 mg, 0,90 mmol),1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (154 mg, 1,1 mmol), HOBt (146 mg, 1,1 mmol), WSCD (206 mg, 1,1 mmol) y DMF (10 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,72-1,88 (4H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,82-3,96 (2H, m), 3,98-4,02 (4H, m), 4,03 (3H, s), 4,09 (3H, s), 5,89 (2H, br s), 7,01-7,10 (1H, m), 7,19-7,30 (1H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,61-7,69 (1H, m), 8,06-8,14 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 553

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

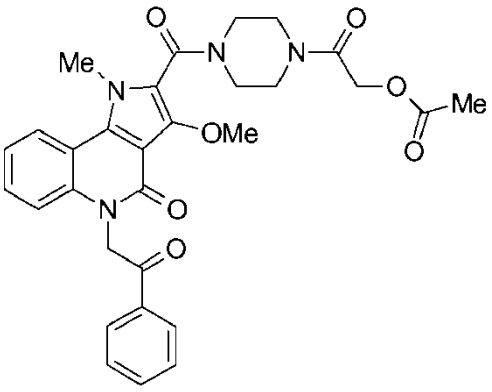


De la misma forma que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (478 mg, 95 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 680 (571 mg, 1,0 mmol), solución de acetato de etilo y ácido clorhídrico 4N (11 mL), acetato de etilo (8,0 mL) y metanol (8,0 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:3,07-3,27 (4H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 3,81-3,96 (5H, m), 4,05 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,24-7,52 (3H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 8,08-8,24 (2H, m), 8,35 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 9,20 (2H, br s).

Ejemplo 554

Producción de acetato de 2-(4-1[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazin-1-il)-2-oxoetilo

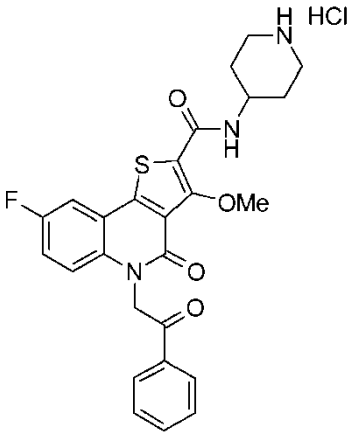


De la misma forma que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (34 mg, 10 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 553 (300 mg, 0,61 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0,081 mL, 0,76 mmol), trietilamina (0,23 mL, 1,7 mmol) y THF (13 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:2,09 (3H, s), 3,43-3,79 (8H, m), 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,76-4,88 (2H, m), 5,98 (2H, s), 7,25-7,51 (3H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 8,13-8,22 (2H, m), 8,30-8,38 (1H, m).

Ejemplo 555

Producción de clorhidrato de 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

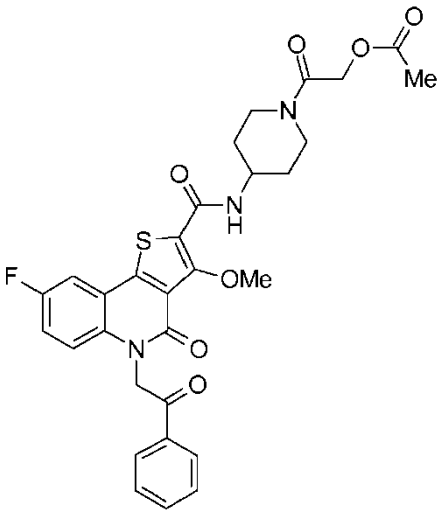


De la misma forma que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (335 mg, 83 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 673 (452 mg, 0,76 mmol), solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (6,0 mL), THF (4,0 mL) y metanol (4,0 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,70-1,91 (2H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,93-3,13 (2H, m), 3,19-3,52 (2H, m), 3,95-4,22 (4H, m), 6,00 (2H, s), 7,41-7,52 (1H, m), 7,53-7,71 (3H, m), 7,72-7,84 (1H, m), 7,86-8,03 (2H, m), 8,11-8,25 (2H, m), 8,63 (2H, br s).

Ejemplo 556

Producción de acetato de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

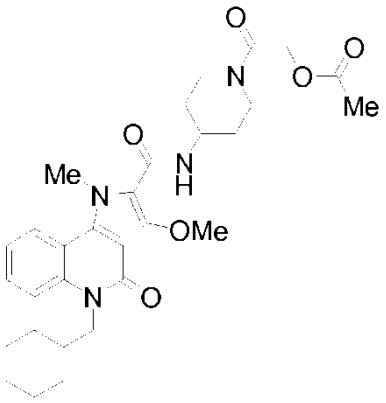


De la misma forma que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (161 mg, 80 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 555 (180 mg, 0,34 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0,046 mL, 0,42 mmol), trietilamina (0,13 mL, 0,93 mmol) y THF (7,5 mL).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,45-1,64 (2H, m), 2,01-2,26 (5H, m), 2,89-3,05 (1H, m), 3,15-3,34 (1H, m), 3,60-3,77 (1H, m), 4,15 (3H, s), 4,20-4,34 (1H, m), 4,41-4,54 (1H, m), 4,67-4,84 (2H, m), 5,85 (2H, s), 6,95-7,04 (1H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,51-7,62 (4H, m), 7,64-7,74 (1H, m), 8,06-8,14 (2H, m).

Ejemplo 557

Producción de acetato de 2-[4-({[5-(ciclohexilmetil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

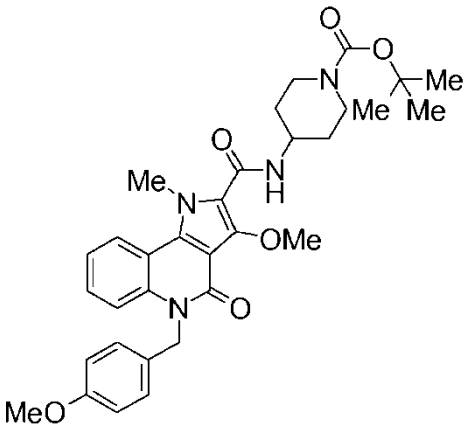


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0,24 mmol), bromometilciclohexano (108 mg, 0,60 mmol), carbonato de potasio (72 mg, 0,60 mmol) y DMF (3 mL) a 80 ºC durante 24 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 16 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,05-1,20 (5H, m), 1,35-2,00 (9H, m), 2,09 (3H, s), 2,90 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,19 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,97 (3H, s), 4,10-4,40 (8H, m), 4,80 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 558

Producción de 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

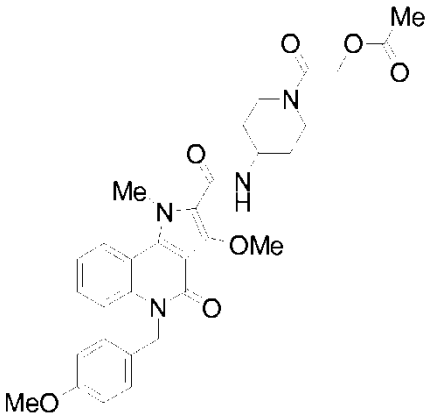


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (6,09 g, 74 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 107 (5,65 g, 14,4 mmol) y 1-Boc-4-aminopiperidina (5,77 g, 28,80 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32-1,53 (11H, m), 1,85 (2H, d, J = 10,2 Hz), 2,85-3,10 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,95-4,05 (4H, m), 4,27 (3H, s), 5,52 (2H, br s), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 559

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

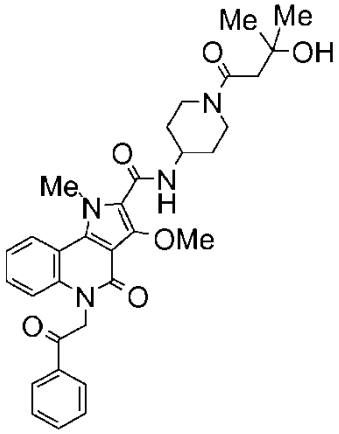


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (360 mg, 73 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 681 (440 mg, 0,87 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,65 (2H, m), 1,72-1,95 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,91 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,20 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,58-3,75 (4H, m), 4,00-4,20 (5H, m), 4,27 (3H, s), 4,80 (2H, d, J = 2,4 Hz), 5,40-5,60 (2H, br), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (1H, td, J = 7,1, 2,1 Hz), 7,41-7,49 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 560

Producción de N-[1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

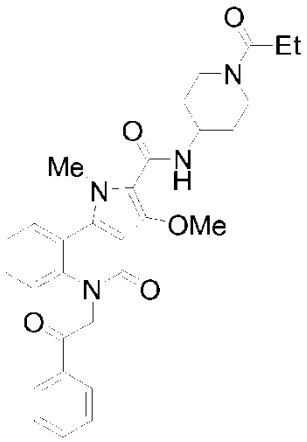


De la misma forma que en el Ejemplo 518, el compuesto del título (109 mg, 60 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (150 mg, 0,317 mmol) y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (45,0 mg, 0,381 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (6H, s), 1,33-1,63 (2H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 2,43-2,52 (2H, m), 2,81-2,96 (1H, m), 3,14-3,29 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,02-4,16 (1H, m), 4,22-4,36 (4H, m), 4,89 (1H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,72-7,81 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 561

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

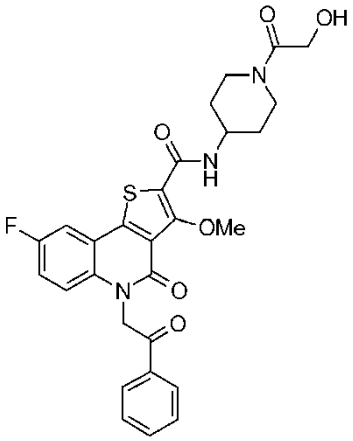


De la misma forma que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (90,2, 81 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (100 mg, 0,212 mmol) y cloruro de propionilo (20,2 µL, 0,233 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,00 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,31-1,61 (2H, m), 1,77-1,96 (2H, m), 2,34 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,77-2,92 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,76-3,88 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,01-4,14 (1H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,81 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 562

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

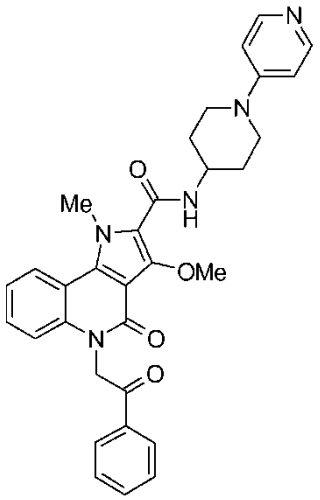


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (59 mg, 39 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 556 (164 mg, 0,28 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,42-1,63 (2H, m), 2,08-2,25 (2H, m), 2,97-3,26 (2H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,62 (1H, t, J = 4,2 Hz), 4,14 (3H, s), 4,20 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,23-4,34 (1H, m), 4,45-4,58 (1H, m), 5,85 (2H, s), 6,94-7,04 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 7,64-7,77 (1H, m), 8,04-8,15 (2H, m).

Ejemplo 563

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

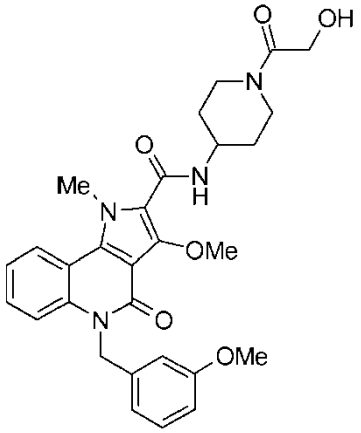


A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol), clorhidrato de 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina (128 mg, 0,51 mmol) y HOBt (83 mg, 0,61 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó WSCD (118 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 43 %) como un sólido violeta claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,52-1,68 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,89 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04-4,17 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,63 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,10-8,21 (4H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 564

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(3-metoxibencil)-l-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

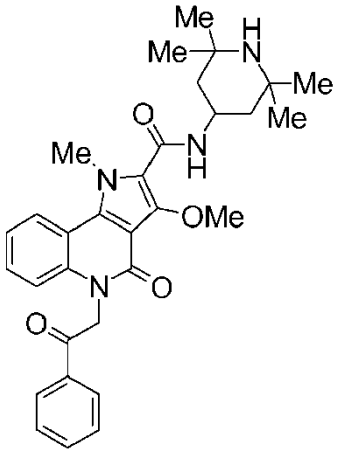


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0,24 mmol), cloruro de 3-metoxibencilo (150 mg, 0,96 mmol), carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) y DMF (5 mL) a 80 ºC durante 5 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato:acetato de etilo - acetato de etilo/metanol=10/1) y se volvió a precipitar a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 10 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,65 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 10,2 Hz), 2,93 (1H, t, J = 10,2 Hz), 3,19 (1H, t, J = 14,3 Hz), 3,60-3,70 (4H, m), 4,00-4,04 (4H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 4,30-4,36 (4H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,58 (2H, br s), 6,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,34-7,48 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8. 34 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 565

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

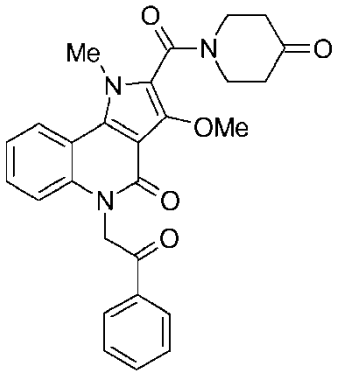


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (410 mg, 76 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (400 mg, 1,02 mmol) y 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (320 mg, 2,04 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,86-1,24 (14H, m), 1,78 (2H, dd, J = 12,6, 2,4 Hz), 3,96 (3H, s), 4,28-4,31 (4H, m), 5,97 (2H, s), 7,29-7,47 (3H, m), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (2H, t, J = 6,9 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 566

Producción de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

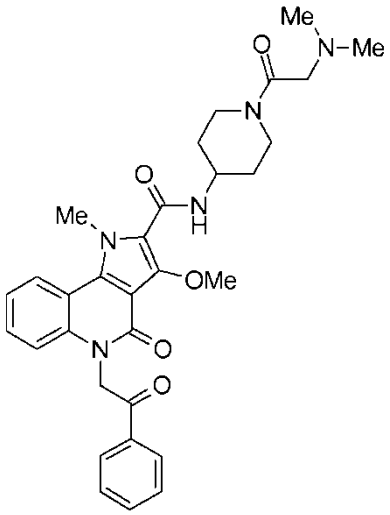


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 552 (285 mg, 0,55 mmol) y ácido clorhídrico 5N (3,0 mL) en THF (6,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 47 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,78-1,93 (3H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 3,58-3,73 (2H, m), 3,79-3,94 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,07-4,11 (3H, m), 5,90 (2H, s), 7,02-7,11 (1H, m), 7,19-7,30 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,61-7,70 (1H, m), 8,07-8,14 (2H, m), 8,16-8,26 (1H, m).

Ejemplo 567

Producción de N-[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

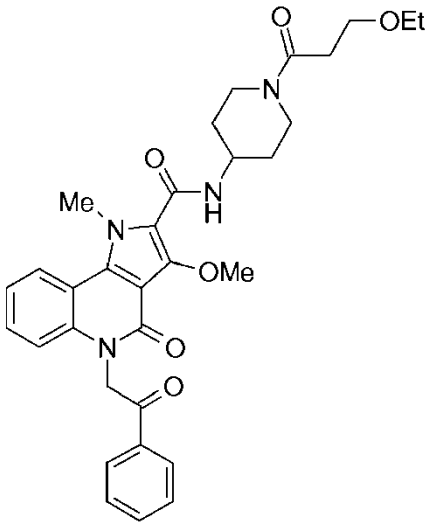


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 57 %) se obtuvo como un sólido violeta claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,39 mmol) y N,N-dimetilglicina (49 mg, 0,47 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,40-1,64 (2H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,90-3,05 (1H, m), 3,08-3,21 (2H, m), 3,22-3,36 (1H, m), 3,99-4,11 (1H, m), 4,14 (3H, s), 4,18-4,29 (1H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,47 (3H, s), 5,88 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,20-7,32 (1H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,50-7,59 (2H, m), 7,62-7,73 (2H, m), 8,06-8,16 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 568

Producción de N-[1-(3-etoxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

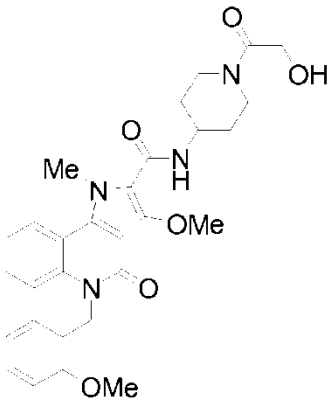


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (159 mg, 70 %) se obtuvo como un sólido violeta claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,39 mmol) y ácido 3-etoxipropanoico (56 mg, 0,47 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,36-1,60 (2H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,78-2,92 (1H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 3,42 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,81-3,91 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,02-4,14 (1H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,72-7,80 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,21 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 569

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

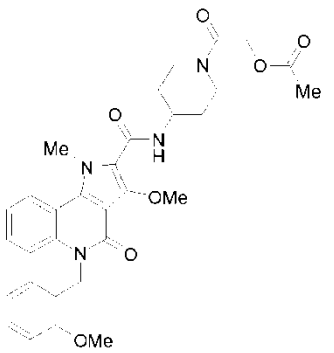


A una solución de la solución del Ejemplo 570 (40 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL)-metanol (1 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2N (1 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (30 mg, 80 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 10,2 Hz), 2,93 (1H, t, J = 12,5 Hz), 3,15 (1H, t, J = 12,5 Hz), 3,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,95 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,05-4,20 (3H, m), 4,20-4,30 (4H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,47 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21-7,31 (3H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8. 36 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 570

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

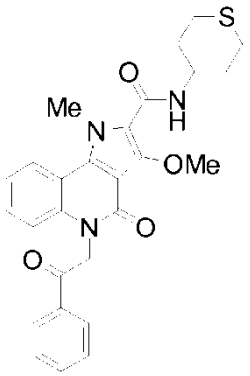


De la misma forma que en el Ejemplo 557, se obtuvo un sólido amorfo (90 mg) a partir del compuesto del Ejemplo 672 (120 mg, 0,24 mmol), cloruro de 2-metoxibencilo (solución de diclorometano al 50 %; 0,1 mL, 0,79 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0,79 mmol). La recristalización a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico proporcionó el compuesto del título (44 mg, 29 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,70 (2H, m), 2,07-2,28 (5H, m), 3,04 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,29 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,99 (3H, s), 4,21-4,28 (4H, m), 4,40-4,56 (4H, m), 4,78 (2H, s), 5,62 (2H, br s), 6,77 (2H, d, J = 4,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,19-7,42 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8. 25 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 571

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

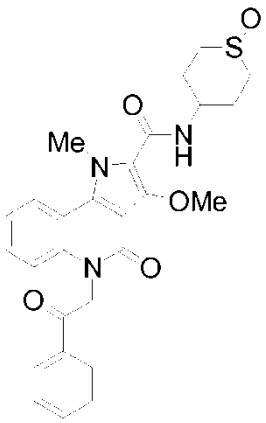


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2,51 g, 90 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (2,22 g, 5,69 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ilamina (1,0 g, 8,53 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,63-1,77 (2H, m), 1,99-2,17 (2H, m), 2,66-2,78 (4H, m), 3,87-3,97 (4H, m), 4,30 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,28-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,18 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 572

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

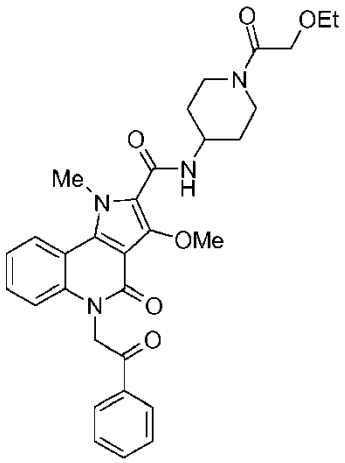


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 571 (200 mg, 0,41 mmol) y mCPBA (70 % de contenido de agua; 106 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (25 mL) a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto del título (54 mg, 26 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,88 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,20 (2H, q, J = 12,7 Hz), 2,70-3,00 (4H, m), 3,97-4,06 (4H, m), 4,29 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 573

Producción de N-[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

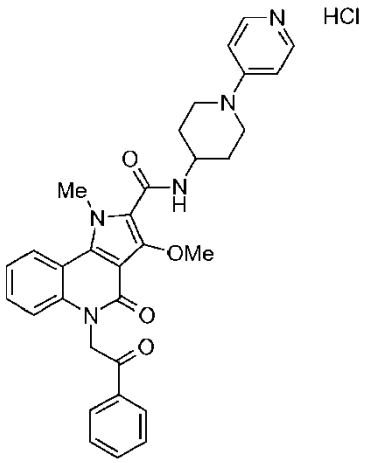


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (134 mg, 61 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,39 mmol) y ácido etoxiacético (0,045 mL, 0,47 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,64 (2H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,81-2,95 (1H, m), 3,09-3,24 (1H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,73-3,85 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,02-4,25 (4H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz).

Ejemplo 574

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

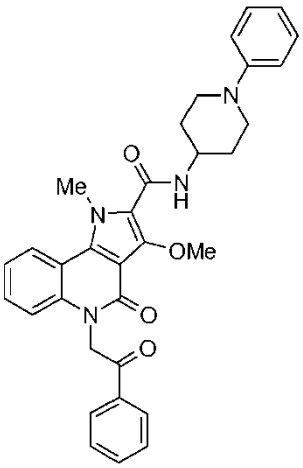


Una solución del compuesto del Ejemplo 563 (250 mg, 0,46 mmol) y solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (0,114 mL, 0,46 mmol) en metanol (3,0 mL)-acetato de etilo (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se recristalizó el residuo a partir de metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 17 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,54-1,74 (2H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,11-4,36 (6H, m), 5,97 (2H, s), 7,17-7,27 (2H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,12-8,19 (2H, m), 8,21-8,28 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 13,40 (1H, br s).

Ejemplo 575

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

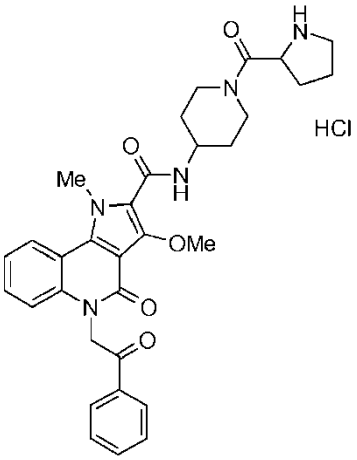


Una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,42 mmol), yodobenceno (0,50 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (38 mg, 0,042 mmol), x-fos (40 mg, 0,085 mmol) y terc-butóxido de sodio (102 mg, 1,1 mmol) en terc-butanol (4,0 mL) se agitó bajo radiación microondas a 130 ºC durante 35 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 30 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,67-1,85 (2H, m), 2,09-2,25 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,53-3,69 (2H, m), 4,06-4,25 (4H, m), 4,48 (3H, s), 5,88 (2H, s), 6,82-6,92 (1H, m), 6,94-7,09 (3H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,61-7,81 (2H, m), 8,03-8,16 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 576

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-prolilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

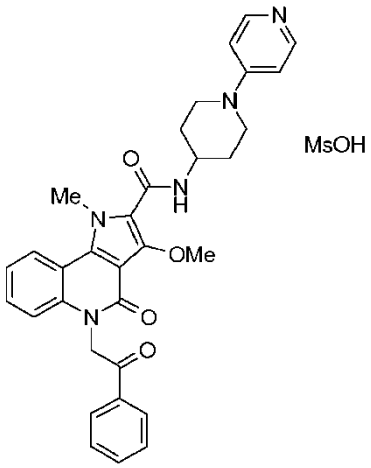


A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol), 1-(terc-butoxicarbonil)prolina (152 mg, 0,71 mmol) y HOBt (96 mg, 0,71 mmol) en DMF (7,5 mL) se le agregó WSCD (136 mg, 0,71 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=20/80 - 100/0). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (4,5 mL), se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (4,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se recristalizó a partir de metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (234 mg, 65 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,37-1,69 (2H, m), 1,69-1,84 (1H, m), 1,84-2,05 (4H, m), 2,29-2,46 (1H, m), 2,91-3,27 (4H, m), 3,75-3,91 (1H, m), 3,97 (3H, d, J = 1,5 Hz), 4,06-4,29 (2H, m), 4,32 (3H, d, J = 3,2 Hz), 4,48-4,67 (1H, m), 5,97 (2H, s), 7,27-7,43 (2H, m), 7,44-7,54 (1H, m), 7,56-7,70 (2H, m), 7,70-7,83 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J = 11,8, 7,8 Hz), 8,08-8,26 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,93 (2H, br s).

Ejemplo 577

Producción de metanosulfonato de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

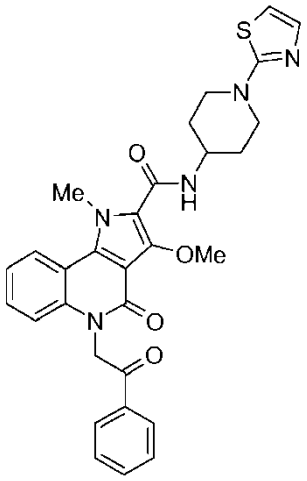


De la misma forma que en el Ejemplo 574, el compuesto del título (142 mg, 36 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 563 (333 mg, 0,61 mmol) y ácido metanosulfónico (0,041 mL, 0,64 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-1,73 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,30 (3H, s), 3,36-3,49 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,14-4,37 (6H, m), 5,97 (2H, s), 7,17-7,27 (2H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,19 (2H, m), 8,21-8,28 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 13,22 (1H, br s).

Ejemplo 578

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

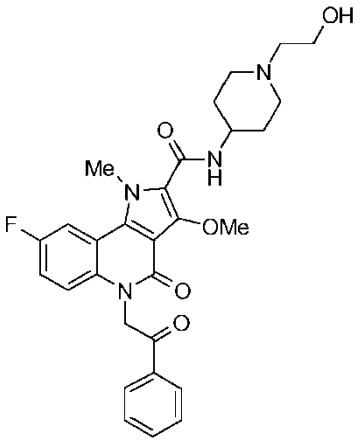


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (152 mg, 53 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol) y clorhidrato de 1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-amina (124 mg, 0,56 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58-1,79 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 3,15-3,28 (2H, m), 3,81-3,92 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,03-4,18 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,27-7,41 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,10-8,23 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz).

Ejemplo 579

Producción de 8-fluoro-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

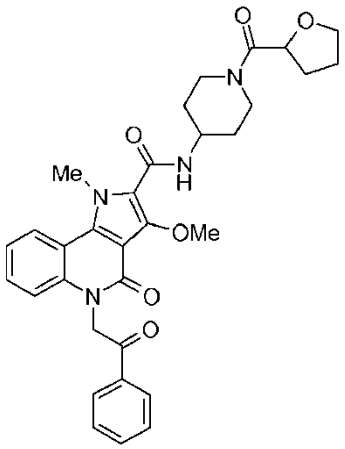


Una solución del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0,57 mmol), carbonato de potasio (629 mg, 4,6 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,76 mmol) en DMF (13 mL) se agitó a 100 ºC durante 5 minutos, y se agregó 2-bromoetanol (0,16 mL, 2,3 mmol). Después de agitar a 100 ºC durante 1,5 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera saturada, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo= 0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 51 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,47-1,67 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 2,08-2,25 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,70-2,86 (2H, m), 3,49 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,74-3,89 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,31 (3H, s), 4,38 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,97 (2H, s), 7,28-7,40 (1H, m), 7,40-7,49 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05-8,23 (3H, m).

Ejemplo 580

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

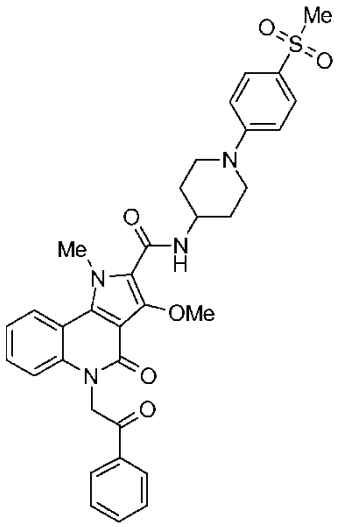


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (41 mg, 17 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 77 (200 mg, 0,42 mmol) y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,049 mL, 0,51 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34-1,63 (2H, m), 1,74-1,95 (4H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,78-2,97 (1H, m), 3,09-3,28 (1H, m), 3,68-3,86 (2H, m), 3,88-4,02 (4H, m), 4,03-4,27 (2H, m), 4,28-4,35 (3H, m), 4,68 (1H, dd, J = 7,4, 5,9 Hz), 5,97 (2H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,89-8,03 (1H, m), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 581

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

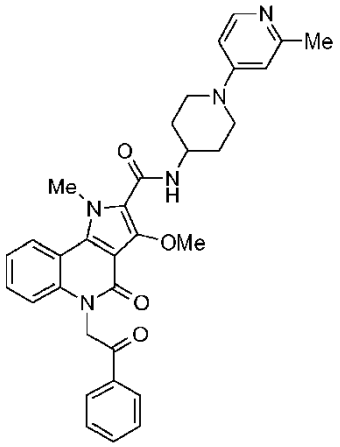


De la misma forma que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (28 mg, 8,0 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (260 mg, 0,55 mmol) y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (259 mg, 1,1 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,54-1,72 (2H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 3,05-3,20 (5H, m), 3,85-3,99 (5H, m), 4,04-4,22 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,06-7,17 (2H, m), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,57-7,71 (4H, m), 7,72-7,82 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,14-8,23 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,1, 1,1 Hz).

Ejemplo 582

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

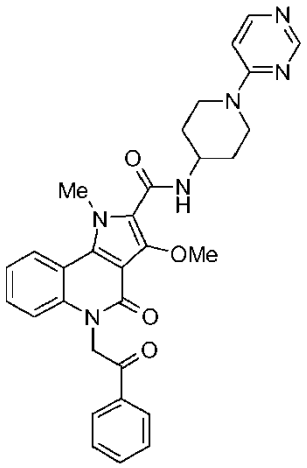


De la misma forma que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 14 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 77 (300 mg, 0,64 mmol) y 4-bromo-2-metilpiridina (0,15 mL, 1,3 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,48-1,68 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,95-3,14 (2H, m), 3,80-3,91 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,02-4,18 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,62-6,70 (1H, m), 6,71-6,75 (1H, m), 7,24-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,70-7,81 (1H, m), 7,92-8,06 (2H, m), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 583

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

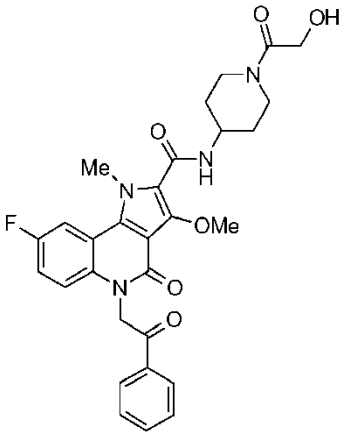


Se calentó a reflujo una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,42 mmol), 4-cloropirimidina (58 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,85 mmol) en 2-propanol (4,0 mL) durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con un solvente mixto de acetato de etilo-metanol. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol = 0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 42 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44-1,65 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 3,10-3,24 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,08-4,23 (1H, m), 4,25-4,39 (5H, m), 5,97 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 6,4, 1,1 Hz), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,72-7,81 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,23 (3H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,49 (1H, s).

Ejemplo 584

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

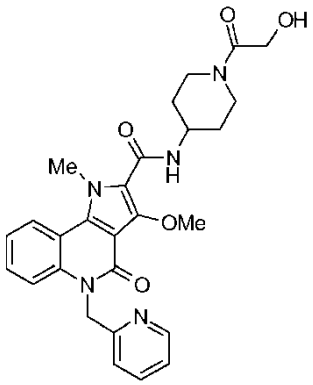


De la misma forma que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (103 mg, 38 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 676 (293 mg, 0,50 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,36-1,63 (2H, m), 1,81-1,96 (2H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 3,06-3,20 (1H, m), 3,61-3,74 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,15 (3H, m), 4,17-4,27 (1H, m), 4,30 (3H, s), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,97 (2H, s), 7,30-7,40 (1H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,07-8,21 (3H, m).

Ejemplo 585

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



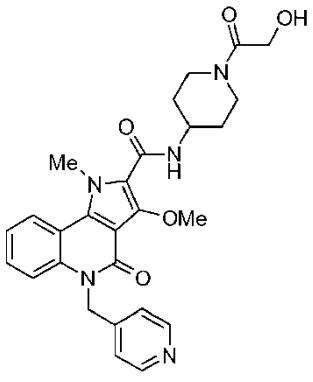
A una suspensión del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0,66 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó hidruro de sodio (60 % en aceite; 79 mg, 1,98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla clorhidrato de 2-clorometilpiridina (238 mg, 1,46 mmol), y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 horas. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para proporcionar acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (60 mg).

A una solución de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (60 mg) en THF (2 mL)-metanol (2 ml) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2N (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico proporcionó el compuesto del título (25 mg, 45 %) como cristales beige.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,93 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,15 (1H, t, J = 11,9 Hz), 3,67 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,01-4,29 (10H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,66 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,71 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49-8,51 (1H, m).

Ejemplo 586

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

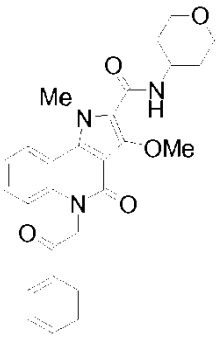


De la misma forma que en el Ejemplo 585, el compuesto del título (14 mg, 5 %) se obtuvo como cristales beige a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0,66 mmol) y clorhidrato de 4-clorometilpiridina (130 mg, 0,80 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,93 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,14 (1H, t, J = 14,2 Hz), 3,60-3,75 (1H, m), 4,10-4,29 (10H, m), 4,45-4,60 (1H, br), 5,63 (2H, s), 7,16 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,28-7,36 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,48 (2H, d, J = 4,8 Hz).

Ejemplo 587

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

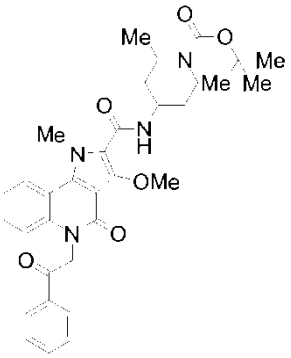


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (204 mg, 84 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (62 mg, 0,61 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,59 (2H, q, J = 10,0 Hz), 1,84 (2H, d, J = 13,5 Hz), 3,44 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,86 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,97 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,29-7,39 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 588

Producción de 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

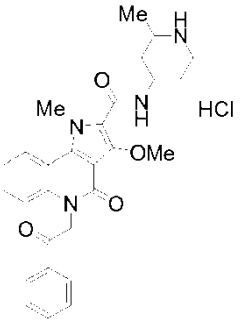


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (220 mg, 75 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol) y 1-Boc-4-amino-2-metilpiperidina (131 mg, 0,61 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,24 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,41 (9H, s), 1,65-1,95 (4H, m), 3,13 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,02 (3H, s), 4,10-4,20 (2H, m), 4,35 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,30-7,41 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 589

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-1-metil-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

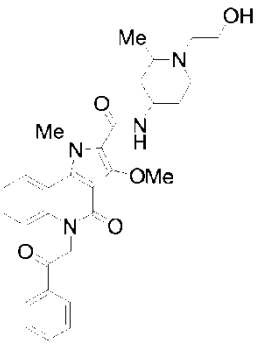


De la misma forma que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (163 mg, 100 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 588 (200 mg, 0,34 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,45-1,90 (3H, m), 2,08 (2H, t, J = 14,1 Hz), 3,04 (1H, t, J = 11,9 Hz), 3,96 (3H, s), 4,04-4,14 (1H, m), 4,28 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50-8,90 (2H, br).

Ejemplo 590

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

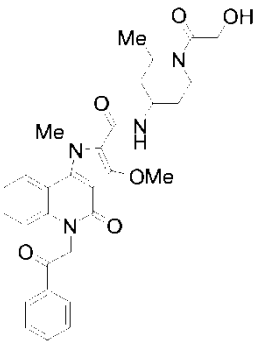


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (25 mg, 36 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (70 mg, 0,13 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,23 (1H, q, J = 11,6 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 1,85 (2H, d, J = 10,8 Hz), 2,21-2,32 (3H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 2,96 (1H, t, J = 12,3 Hz), 3,45-3,51 (2H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,30-4,38 (4H, m), 5,97 (2H, s), 7,29-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,84 (2H, m), 8,17 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 591

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

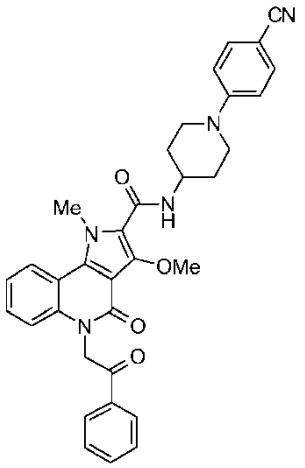


De la misma forma que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (35 mg, 40 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (80 mg, 0,15 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,70-1,95 (4H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 4,03-4,15 (7H, m), 4,30-4,34 (4H, m), 4,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,98 (2H, s), 7,30-7,41 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,17 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 592

Producción de N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

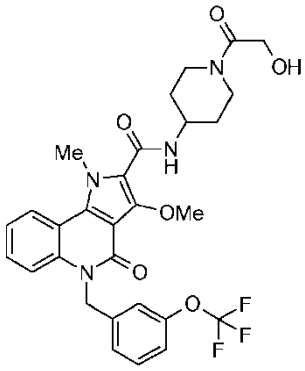


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,64 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (115 mg, 0,95 mmol) y carbonato de potasio (176 mg, 1,3 mmol) en N-metilpirrolidona (3,0 mL) a 120 ºC durante 16,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 20 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,52-1,70 (2H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 3,02-3,20 (2H, m), 3,81-4,00 (5H, m), 4,03-4,20 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,98-7,12 (2H, m), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,53-7,69 (4H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 593

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



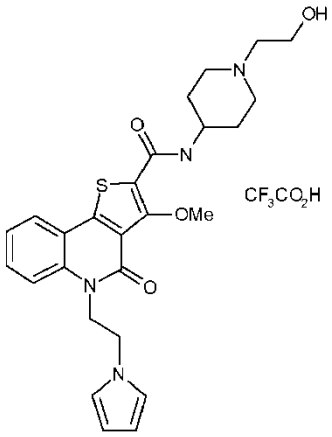
De la misma forma que en el Ejemplo 570, se obtuvo acetato de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo (70 mg) como un sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (500 mg, 1,10 mmol) y bromuro de 3-trifluorometoxibencilo (1,0 g, 3,92 mmol).

Una solución de acetato de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo (70 mg) y carbonato de potasio (77 mg, 0,55 mmol) en THF (2 mL)-metanol (1 mL)-agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 4 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,65 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,93 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,15 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,01-4,29 (10H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,50-5,70 (2H, br), 7,16-7,33 (4H, m), 7,41-7,47 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 594

Producción de trifluoroacetato de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



A una solución de DMF 0,2M del compuesto del Ejemplo 667 (500 µL, 100 µmol) se le agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y se agregó a esta una solución de DMF 0,3M (500 µL, 150 µmol) de 1-(2-bromoetil)-1H-pirrolo por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a 40 ºC durante la noche. Se agregó a esta acetato de etilo (3 mL) y agua (2 mL), se extrajo la mezcla y se separó la capa orgánica. Se evaporó acetato de etilo a presión reducida y se disolvió el residuo en acetonitrilo (500 µl), se purificó (tipo de ácido trifluoroacético) mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 6,9 mg

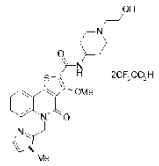
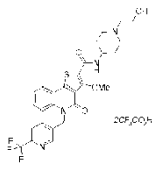
Análisis LC-MS: 84 % pureza

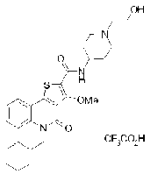
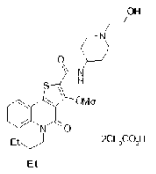
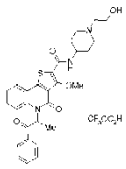
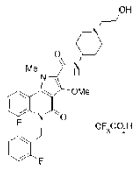
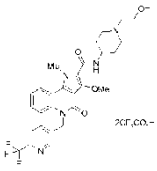
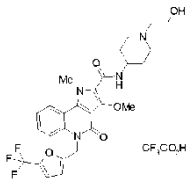
MS(ESI+): 495 (M+H)

Ejemplo 595 - Ejemplo 602

De la misma forma que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 667 o Ejemplo 683 y el haluro correspondiente.

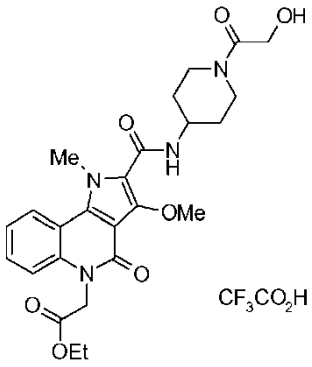
Tabla 1

N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
595		8,6	100	496
596		2,3	89	561
597		4,7	100	498

N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
				
598		2,1	100	486
599		7,4	100	534
600		1,3	81	525
601		3,1	97	558
602		4,3	100	547

Ejemplo 603

Producción de (2-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]carbamoil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]quinolin-5-il)acetato de etilo



A una solución de DMF 0,2M del compuesto del Ejemplo 672 (500 µL, 100 µmol) se le agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y se agregó a esta una solución de DMF 2M (500 µL, 1 mmol) de bromoacetato de etilo por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a 80 ºC durante la noche. Luego de la terminación de la reacción, se evaporó el DMF mediante el uso de un concentrador de vacío centrífugo con calentamiento a 60 ºC. Se agregó al residuo acetonitrilo-DMSO (1:1, 500 µl), y el material insoluble se retiró por filtración. Se purificó el filtrado (tipo de carbonato de amonio) mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 2,9 mg

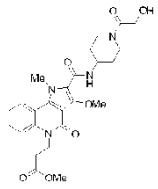
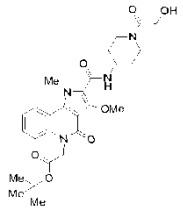
Análisis LC-MS: 97 % pureza

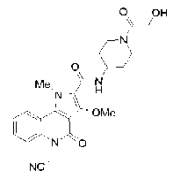
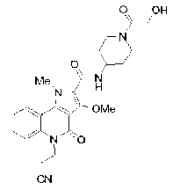
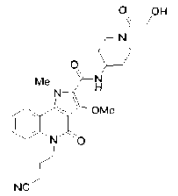
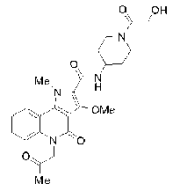
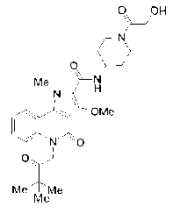
MS (ESI+): 499 (M+H)

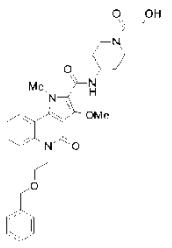
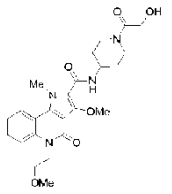
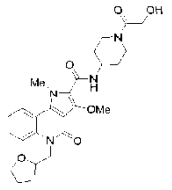
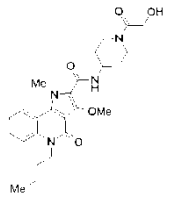
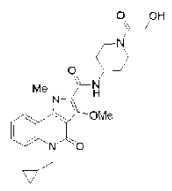
Ejemplo 604 - Ejemplo 618

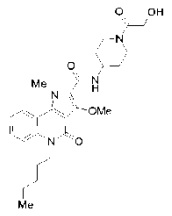
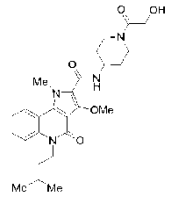
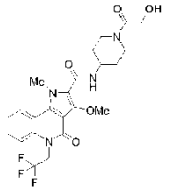
De la misma forma que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 2 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 672 y el haluro correspondiente.

Tabla 2

N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
604		7,3	100	499
605		8,4	100	527
606		6,2	71	452

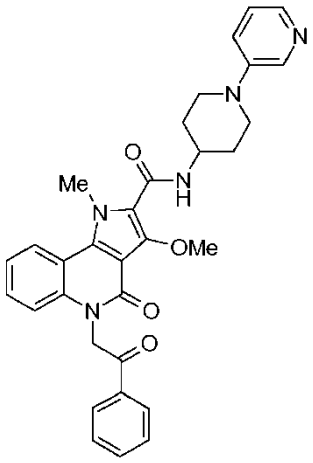
N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
				
607		16,9	100	466
608		13,2	100	480
609		10,7	100	469
610		11,7	100	511
611		17,3	100	547

N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
				
612		1,6	100	471
613		11	100	497
614		7,7	100	469
615		5,3	100	467
616		12	100	483

N.° de ejemplo	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
				
617		6,6	100	483
618		8,2	100	495

Ejemplo 619

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-3-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

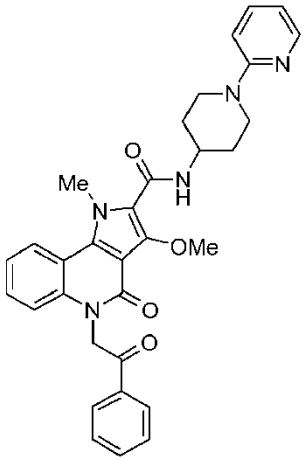


De la misma forma que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (19 mg, 5,4 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 77 (300 mg, 0,64 mmol) y 3-bromopiridina (0,50 mL, 5,2 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58-1,81 (2H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 2,90-3,04 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,00-4,13 (1H, m), 4,32 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,27-7,41 (3H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,93-8,04 (2H, m), 8,11-8,21 (2H, m), 8,30-8,43 (2H, m).

Ejemplo 620

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

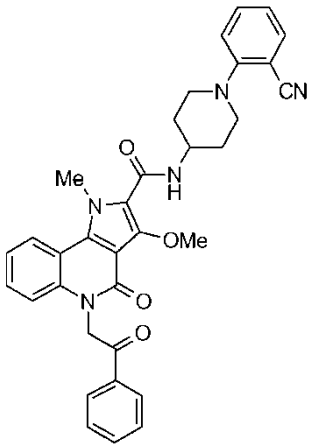


Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 77 (284 mg, 0,60 mmol), 2-yodopiridina (0,13 mL, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1,5 mmol) en DMF (3,0 mL) a 90 ºC durante 5,5 horas. Se agregó 2-bromopiridina (0,23 mL, 2,5 mmol) y trietilamina (0,49 mL, 3,5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo radiación microondas a 165 ºC durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 12 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,45-1,65 (2H, m), 1,86-2,00 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,14 (1H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 6,8, 5,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,26-7,42 (2H, m), 7,43-7,57 (2H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 7,70-7,81 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08-8,21 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 621

Producción de N-[1-(2-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

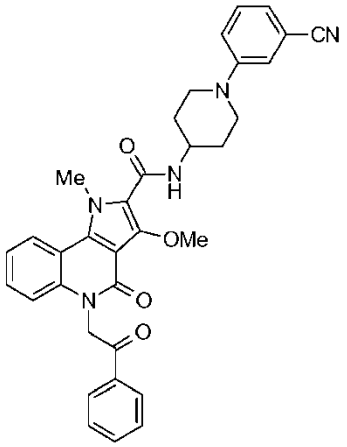


Una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (0,50 mL, 4,6 mmol) y trietilamina (0,50 mL, 3,6 mmol) en DMF (3,5 mL) se agitó bajo radiación microondas a 130 ºC durante 30 minutos. Se agregó 2-bromobenzonitrilo (143 mg, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo radiación microondas a 165 ºC durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 22 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,72-1,89 (2H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 2,94-3,08 (2H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,95-4,14 (4H, m), 4,32 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,05-7,13 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,28-7,42 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 7,56-7,81 (5H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,14-8,23 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 622

Producción de N-[1-(3-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

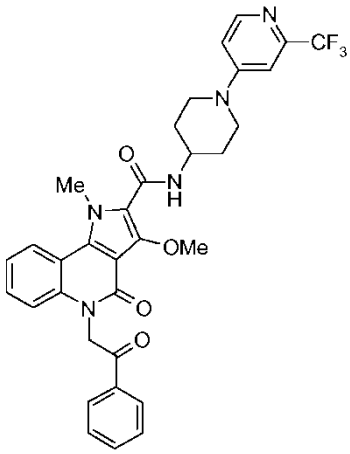


Una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol), 3-bromobenzonitrilo (143 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (54 mg, 0,059 mmol), x-fos (56 mg, 0,12 mmol), terc-butóxido de sodio (142 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,082 mL, 0,59 mmol) en 2-butanona (4,0 mL) se agitó bajo radiación microondas a 130 ºC durante 40 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 7,4 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58-1,74 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,94-3,07 (2H, m), 3,71-3,83 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,00-4,12 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,10-7,16 (1H, m), 7,27-7,42 (5H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,22 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 623

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

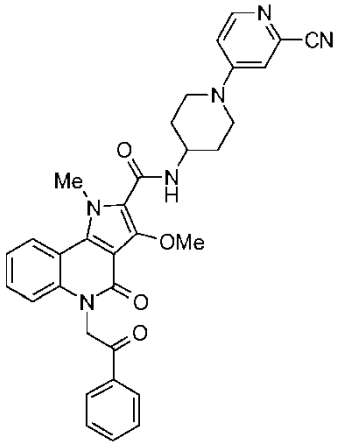


Una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,082 mL, 0,59 mmol) en DMF (3,0 mL) se calentó a 80 ºC, se le agregó 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0,59 mmol), y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 23 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (126 mg, 35 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,52-1,70 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 3,11-3,25 (2H, m), 3,90-4,07 (5H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 6,1, 2,5 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,27-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,57-7,67 (2H, m), 7,72-7,80 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,13-8,21 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz).

Ejemplo 624

Producción de N-[1-(2-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

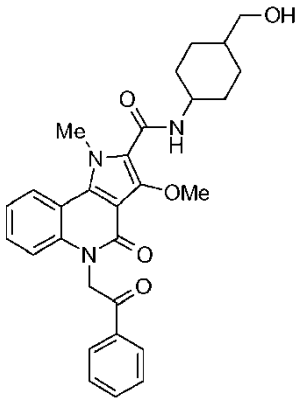


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (70 mg, 21 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 4-yodopiridina-2-carbonitrilo (136 mg, 0,59 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,69 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,90-4,05 (5H, m), 4,08-4,24 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 6,1, 2,7 Hz), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,55 (2H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,11-8,27 (3H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 625

Producción de N-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

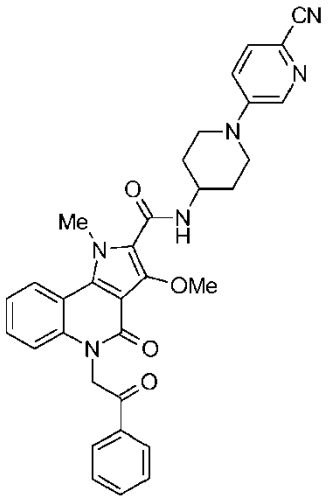


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (165 mg, 64 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol) y (4-aminociclohexil)metanol (130 mg, 1,0 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,92-1,10 (2H, m), 1,21-1,43 (3H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,66-3,83 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,31 (3H, s), 4,42 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,97 (2H, s), 7,25-7,41 (2H, m), 7,42-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,85 (2H, m), 8,10-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 626

Producción de N-[1-(6-cianopiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

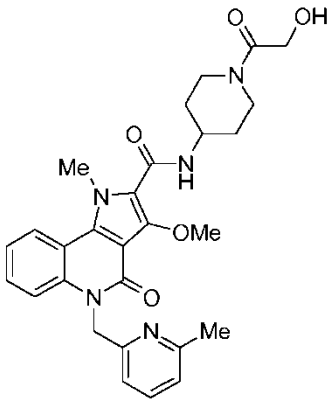


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (52 mg, 15 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 5-bromopiridina-2-carbonitrilo (119 mg, 0,65 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,56-1,74 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,91-4,04 (5H, m), 4,06-4,22 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,25-7,52 (4H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,21 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Ejemplo 627

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



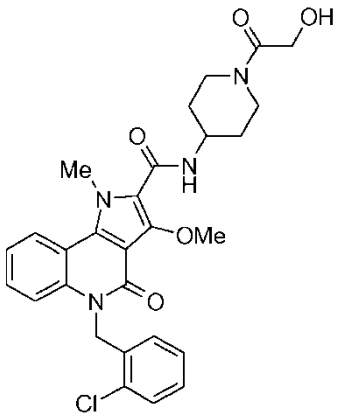
De la misma forma que en el Ejemplo 570, se obtuvo acetato de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo (80 mg) como un sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0,66 mmol), clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (940 mg, 5,28 mmol) y carbonato de cesio (2,18 g, 6,60 mmol).

Una solución de acetato de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0,71 mmol) en THF (2 mL)-metanol (1 mL)-agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 11 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,47 (3H, s), 2,93 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,14 (1H, t, J = 11,6 Hz), 3,67 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,99-4,29 (10H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,59 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,37-7,48 (2H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 628

Producción de 5-(2-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



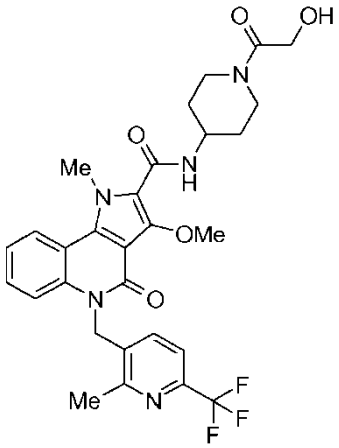
De la misma forma que en el Ejemplo 570, se obtuvo acetato de 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (80 mg) como un sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0,66 mmol), cloruro de 2-clorobencilo (1,06 g, 6,60 mmol) y carbonato de cesio (2,18 g, 6,60 mmol).

Una solución de acetato de 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0,71 mmol) en THF (2 mL)-metanol (1 mL)-agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 2 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 12,3 Hz), 2,93 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,15 (1H, t, J = 11,6 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,99-4,34 (10H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,58 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 629

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 570, se obtuvo acetato de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoetilo (50 mg) como un sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0,66 mmol), 3-clorometil-2-metil-6-trifluorometilpiridina (980 mg, 4,68 mmol) y carbonato de cesio (1,09 g, 3,30 mmol).

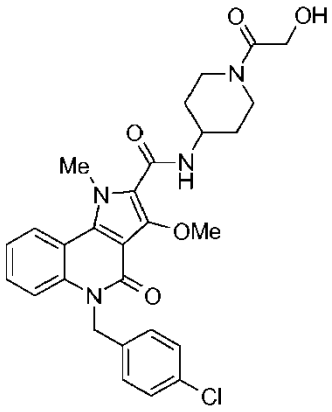
Una solución de acetato de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoetilo (50 mg) y carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) en THF (2 mL)-metanol (1 mL)-agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto

se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 5 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,60 (2H, m), 1,89 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,77 (3H, s), 2,92 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,14 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,98 (3H, s), 4,00-4,33 (7H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,62 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 630

Producción de 5-(4-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

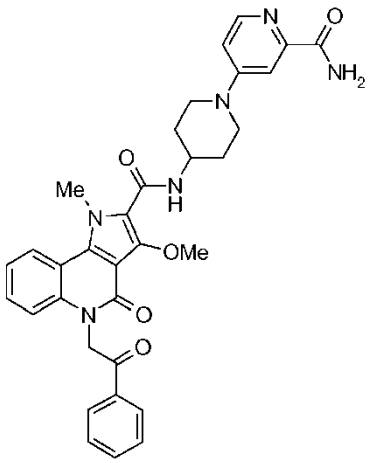


De la misma forma que en el Ejemplo 570, se obtuvo acetato de 2-[4-({[5-(4-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (60 mg) como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 672 (200 mg, 0,44 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (708 mg, 4,40 mmol) y carbonato de cesio (572 g, 1,76 mmol).

Una solución de acetato de 2-[4-({[5-(4-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (60 mg) y carbonato de potasio (72 mg, 0,52 mmol) en THF (2 mL)-metanol (1 mL)-agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 2 %) como cristales blancos. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 10,8 Hz), 2,93 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,15 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,01-4,34 (10H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,59 (2H, br s), 7,20-7,49 (7H, m), 7,99 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 631

Producción de N-[1-(2-carbamoilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

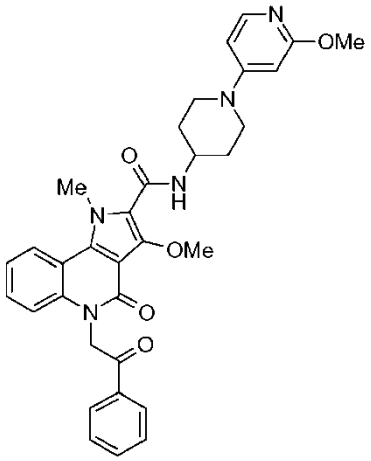


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (58 mg, 17 %) se obtuvo como un sólido rojo claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 4-bromopiridina-2-carboxamida (119 mg, 0,59 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,52-1,72 (2H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 3,07-3,24 (2H, m), 3,86-4,03 (5H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,96 (2H, s), 6,93-7,08 (1H, m), 7,25-7,41 (2H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 7,56-7,68 (2H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 7,91-8,04 (2H, m), 8,10-8,25 (3H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 632

Producción de 3-metoxi-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

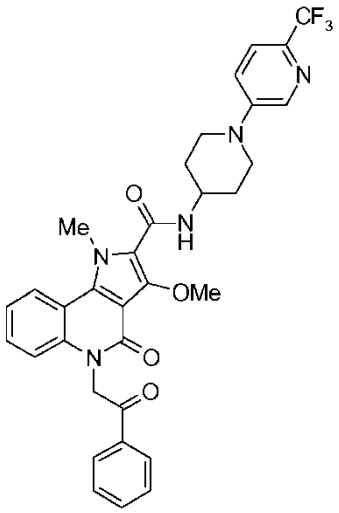


De la misma forma que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 15 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 4-bromo-2-metoxipiridina (122 mg, 0,65 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,49-1,70 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,98-3,12 (2H, m), 3,73-3,88 (5H, m), 3,95 (3H, s), 4,03-4,18 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 6,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 6,2, 2,3 Hz), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,84 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09-8,23 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 633

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

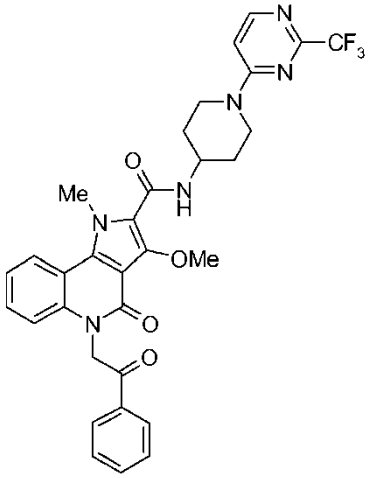


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (51 mg, 14 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (147 mg, 0,65 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,59-1,77 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,86-4,00 (5H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,97 (2H, s), 7,27-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,58-7,67 (3H, m), 7,72-7,80 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,13-8,20 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Ejemplo 634

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

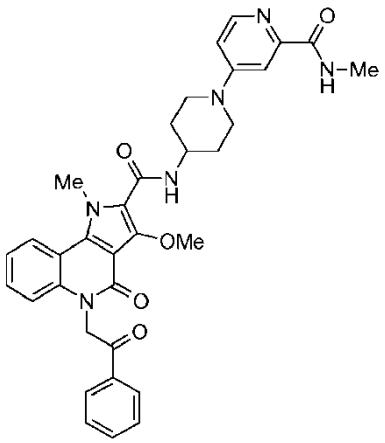


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (210 mg, 58 %) se obtuvo como un sólido rojo claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol) y 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (129 mg, 0,71 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,48-1,69 (2H, m), 1,91-2,07 (2H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,10-4,52 (6H, m), 5,97 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,22 (2H, m), 8,27-8,45 (2H, m).

Ejemplo 635

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



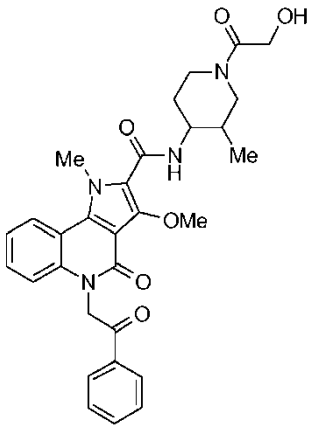
A una solución de ácido 4-cloropiridina-2-carboxílico (200 mg, 1,3 mmol), clorhidrato de metilamina (103 mg, 1,5 mmol), HOBt (205 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol) en DMF (3,0 mL) se le agregó WSCD (292 mg, 1,5 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron a través de gel de aminosílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (3,0 mL), se agregó el compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0,59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,082 mL, 0,59 mmol), y se agitó la mezcla a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con un solvente mixto de acetato de etilo-THF. El extracto se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 11 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,52-1,72 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,09-3,22 (2H, m), 3,88-4,02 (5H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,31 (3H, s), 5,96 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J = 6,0, 2,8 Hz), 7,25-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,70-7,81 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,24 (3H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,53-8,70 (1H, m).

Ejemplo 636

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-3-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

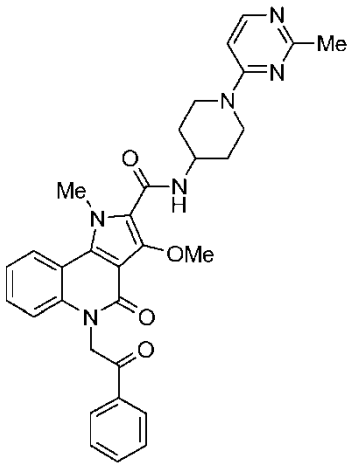


De la misma forma que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (21 mg, 22 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 678 (83 mg, 0,17 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,82-1,02 (3H, m), 1,55-2,40 (3H, m), 3,14-3,77 (4H, m), 3,93-4,05 (3H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 4,20-4,41 (4H, m), 4,45-4,57 (1H, m), 5,98 (2H, s), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,58-7,68 (2H, m), 7,71-7,80 (1H, m), 7,85-8,05 (1H, m), 8,10-8,24 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

Ejemplo 637

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

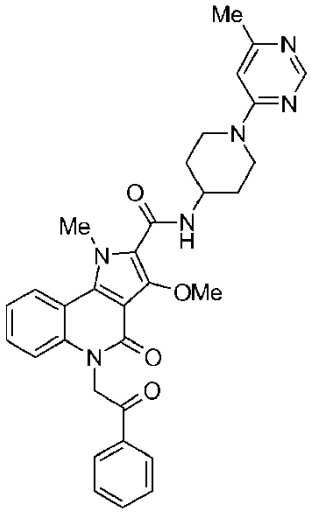


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (130 mg, 59 %) se obtuvo como un sólido marrón claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,39 mmol) y 4-cloro-2-metilpirimidina (61 mg, 0,47 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44-1,62 (2H, m), 1,85-2,01 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,06-3,23 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,06-4,23 (1H, m), 4,24-4,41 (5H, m), 5,97 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,13-8,22 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 638

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

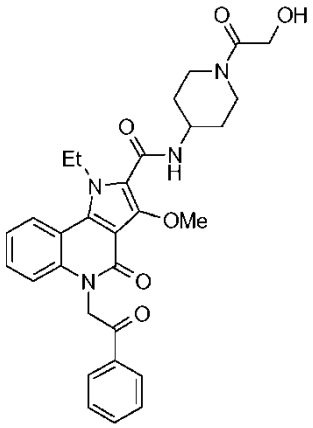


De la misma forma que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (137 mg, 62 %) se obtuvo como un sólido marrón claro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0,39 mmol) y 4-cloro-6-metilpirimidina (61 mg, 0,47 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,44-1,64 (2H, m), 1,85-2,01 (2H, m), 2,26 (3H, s), 3,05-3,23 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,07-4,23 (1H, m), 4,24-4,39 (5H, m), 5,97 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,11-8,23 (2H, m), 8,32-8,45 (2H, m).

Ejemplo 639

Producción de 1-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

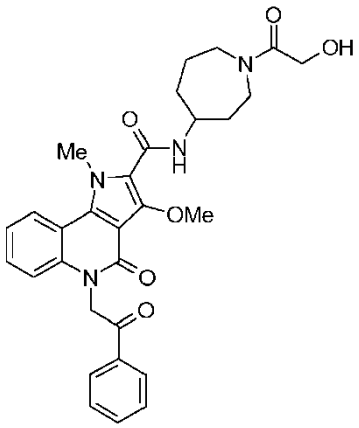


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (42 mg, 22 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 120 (140 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (81 mg, 0,42 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,39-1,61 (5H, m), 1,82-1,98 (2H, m), 2,84-3,01 (1H, m), 3,06-3,21 (1H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,03-4,14 (3H, m), 4,16-4,28 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,82 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,98 (2H, s), 7,30-7,42 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,12-8,25 (3H, m).

Ejemplo 640

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

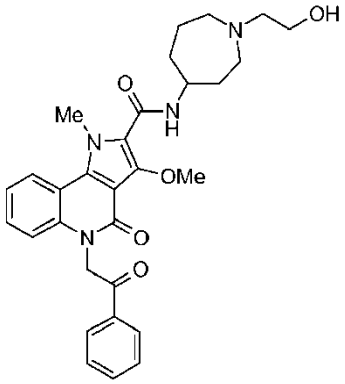


Se agitó una solución mixta del compuesto del Ejemplo de referencia 123 (220 mg, 0,70 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio acuoso (0,36 mL) en etanol (3,0 mL)-agua (3,0 mL) durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2,0 mL) y se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol), HOBt (90 mg, 0,67 mol) y trietilamina (0,22 mL, 1,6 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó WSCD (128 mg, 0,67 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 80/20 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 44 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-1,92 (5H, m), 1,93-2,11 (1H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 3,63-3,80 (1H, m), 3,92-4,06 (4H, m), 4,07-4,18 (2H, m), 4,25-4,36 (3H, m), 4,43 (1H, t, J = 4,7 Hz), 5,97 (2H, s), 7,24-7,42 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,12-8,22 (2H, m), 8,37 (1 H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 641

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



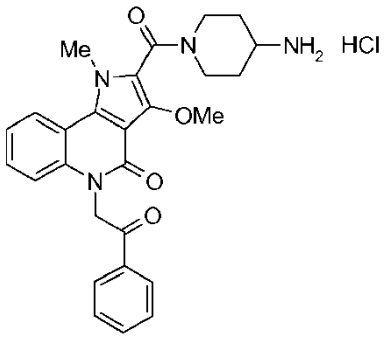
Una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 122 (157 mg, 0,73 mmol) y carbonato de potasio (607 mg, 4,4 mmol) en DMF (6,0 mL) se agitó a 100 ºC durante 5 minutos, se agregó 2-bromoetanol (0,16 mL, 2,2 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agregó salmuera y la mezcla se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 5/95). El residuo se disolvió en acetato de etilo (2,0 mL) y se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (2,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (200 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,27 mL, 1,9 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó DMT-MM (167 mg, 0,61 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, y se

extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de etanol-hexano para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 28 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,49-2,01 (6H, m), 2,53-2,84 (6H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,90-4,03 (3H, m), 4,14-4,41 (5H, m), 5,97 (2H, s), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1 H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,11-8,23 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 642

Producción de clorhidrato de 2-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona

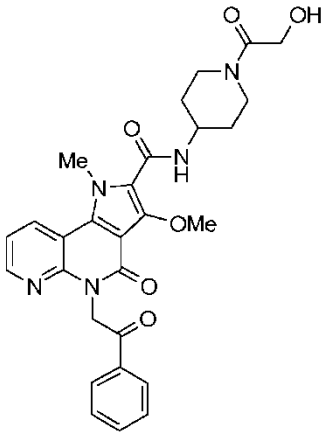


De la misma forma que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (119 mg, 79 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 679 (170 mg, 0,30 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,36-1,73 (2H, m), 1,84-2,15 (2H, m), 2,83-3,04 (1H, m), 3,08-3,30 (2H, m), 3,77-3,95 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,45-4,68 (1H, m), 5,98 (2H, s), 7,24-7,52 (3H, m), 7,58-7,70 (2H, m), 7,71-7,81 (1H, m), 8,00 (3H, br s), 8,13-8,23 (2H, m), 8,33 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz).

Ejemplo 643

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridina-2-carboxamida

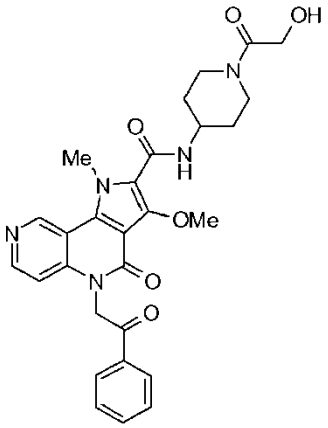


De la misma forma que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (141 mg, 69 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 131 (150 mg, 0,38 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,32-1,65 (2H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,81-3,01 (1H, m), 3,04-3,22 (1H, m), 3,63-3,74 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,04-4,16 (3H, m), 4,17-4,28 (1H, m), 4,32 (3H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,99 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 8,1, 4,7 Hz), 7,54-7,68 (2H, m), 7,69-7,80 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08-8,22 (2H, m), 8,44 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz), 8,73 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz).

Ejemplo 644

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,6]naftiridina-2-carboxamida

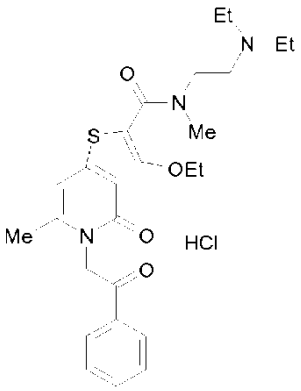


De la misma forma que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (97 mg, 48 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 139 (150 mg, 0,38 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,34-1,63 (2H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 2,83-3,01 (1H, m), 3,05-3,22 (1H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,01-4,17 (3H, m), 4,17-4,28 (1H, m), 4,35 (3H, s), 4,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,95 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,57-7,69 (2H, m), 7,71-7,82 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,10-8,22 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,51 (1H, s).

Ejemplo 645

Producción de clorhidrato de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletilo)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida

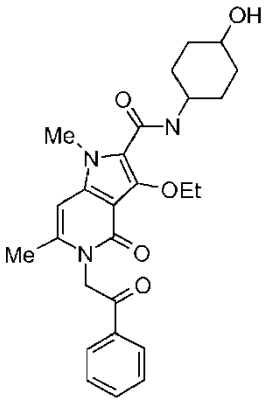


A una solución del compuesto del Ejemplo 146 (150 mg, 0,310 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se le agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (93,0 µL, 0,372 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y etanol (5 mL). Se agregó hexano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (90,0 mg, 56 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,10-1,35 (9H, m), 2,30 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,00-3,40 (6H, m), 3,79 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,67 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 8,10-8,13 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 646

Producción de 3-etoxi-N-(4-hidroxiciclohexil)-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

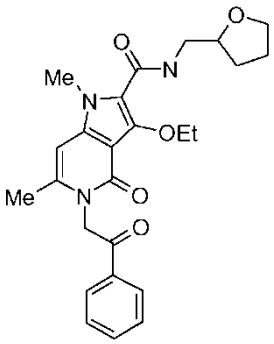


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (106 mg, 60 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 44 (140 mg, 0,380 mmol) y 4-aminociclohexanol (53 mg, 0,456 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19-1,35 (7H, m), 1,86 (4H, d, J = 12,8 Hz), 2,27 (3H, s), 3,45 (1H, br s), 3,71 (1H, br s), 3,86 (3H, s), 4,33 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 5,61 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,48-7,67 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 647

Producción de 3-etoxi-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

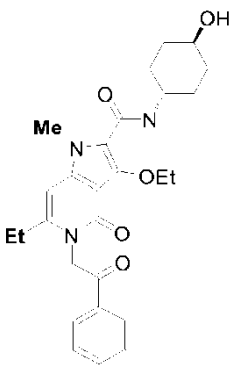


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (114 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 35 (140 mg, 0,380 mmol) y 2-tetrahidrofurfurilamina (47 µL, 0,456 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,48-1,62 (1H, m), 1,78-1,99 (3H, m), 2,28 (3H, s), 3,41-3,52 (1H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,91-4,02 (2 H, m), 4,35 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,61 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,73 (1H, m), 7,88 (1H, br s), 8,11 (2H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 648

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

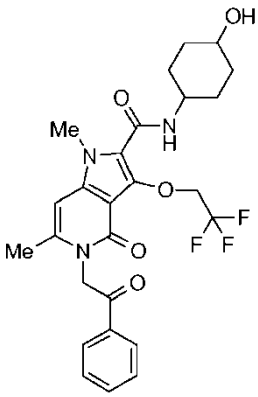


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (76 mg, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 42 (77 mg, 0,20 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (28 mg, 0,24 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,36 (7H, m), 1,75-1,96 (4H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,44 (1H, br s), 3,71 (1H, br s), 3,89 (3H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,58 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,51-7,66 (3H, m), 7,67-7,78 (1H, m), 8,11 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 649

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,6]naftiridina-2-carboxamida

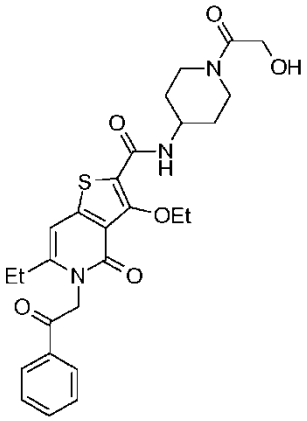


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (132 mg, 54 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 50 (200 mg, 0,47 mmol) y 4-aminociclohexanol (82 mg, 0,71 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25 (4H, t, J = 9,6 Hz), 1,80-1,90 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, br), 3,60-3,80 (1H, br), 3,83 (3H, s), 4,57 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,06 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,65 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,09-8,12 (2H, m).

Ejemplo 650

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvo ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (700 mg, 83 %) como un polvo violeta a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 170 (900 mg, 2,25 mmol). Se obtuvo 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 15 %) como un polvo blanco a partir del ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxílico obtenido de esta forma (550 mg, 1,4 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (361 mg, 1,8 mmol). Se obtuvo 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida (94 mg, 85 %) como un polvo blanco a partir del 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0,22 mmol) obtenido de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 126. Se obtuvo acetato de 2-[4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (80 mg, 78 %) como un sólido blanco a partir de la 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-

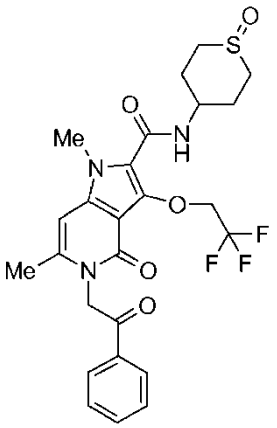
il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 127.

Una solución mixta de acetato de 2-[4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo (90 mg, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) en THF (8 mL)-metanol (2 mL)-agua (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 69 %) como cristales blancos.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 9,9 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,84 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,10 (1H, t, J = 14,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,00-4,09 (3H, m), 4,28 (3H, q, J = 7,1 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,66 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,60-7,68 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,10-8,13 (2H, m).

Ejemplo 651

Producción de 1,6-dimetil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

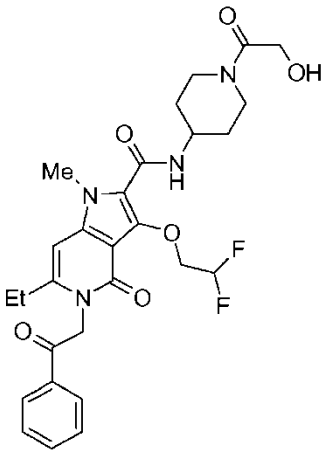


De la misma forma que en el Ejemplo 571, se obtuvo 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida (150 mg) como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 50 (200 mg, 0,47 mmol). El compuesto del título (131 mg, 51 %) se obtuvo como cristales blancos a partir de la 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida (150 mg) obtenida de esta forma mediante un método similar al del Ejemplo 571.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,60-1,75 (1H, m), 1,83 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,06-2,29 (5H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 2,93 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,81 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,90-4,10 (1H, m), 5,00-5,13 (2H, m), 5,65 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,61 (3H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,10-8,12 (2H, m) .

Ejemplo 652

Producción de 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

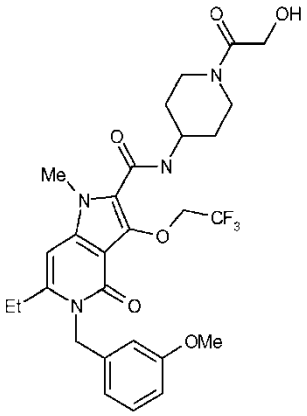


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (340 mg, 84 %) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 171 (300 mg, 0,72 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,50 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 9,9 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,83 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,09 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,95-4,20 (3H, m), 4,26 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,67 (2H, td, J = 16,1, 3,0 Hz), 5,23 (1H, s), 5,61 (2H, s), 6,33 (1H, tt, J = 54,2, 3,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,10-8,12 (2H, m).

Ejemplo 653

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(3-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

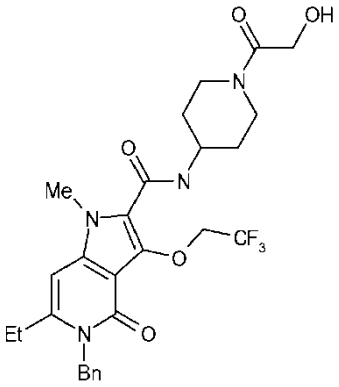


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 143 (200 mg, 0,456 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (115 mg, 0,593 mmol), HOBt (92,4 mg, 0,684 mmol), WSCD (131 mg, 0,684 mmol), trietilamina (0,126 mL, 0,912 mmol) y DMF (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (162 mg, 61 %) como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,50 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,76-2,91 (1H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,64-3,74 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,95-4,14 (3H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,11 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,32 (2H, br s), 6,49-6,64 (3H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 654

Producción de 5-bencil-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

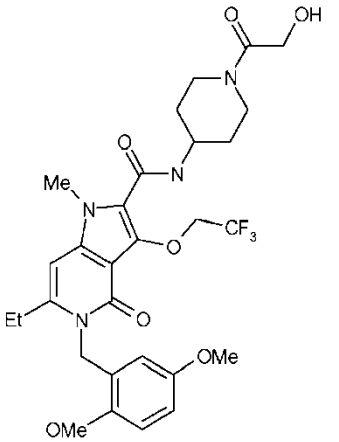


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (182 mg, 75 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 145 (180 mg, 0,441 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,48 (2 H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,77-2,90 (1H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,96-4,14 (3H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,10 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,36 (2H, br s), 6,52 (1H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,19-7,36 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 655

Producción de 5-(2,5-dimetoxibencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

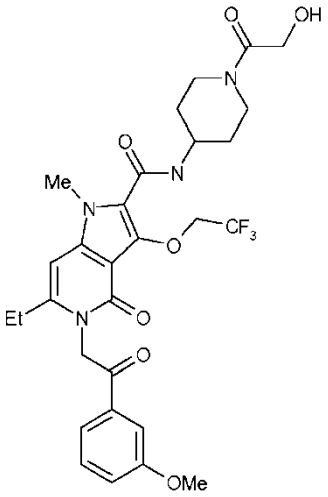


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (86,0 mg, 80 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 147 (82,7 mg, 0,177 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,48 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 2,77-2,90 (1H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,64-3,74 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,97-4,14 (3H, m), 4,20-4,32 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,08 (2H, q, J = 9,2 Hz), 5,21 (2H, br s), 5,89 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,56 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 656

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

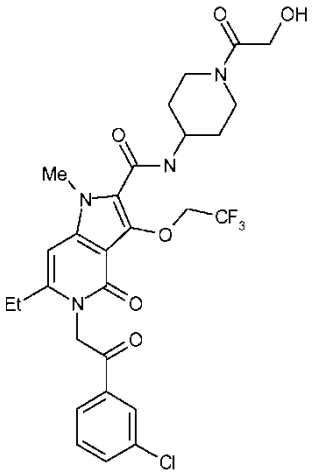


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (65,1 mg, 29 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 151 (170 mg, 0,364 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,48 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,76-2,90 (1H, m), 3,01-3,15 (1H, m), 3,62-3,74 (1H, m), 3,82-3,90 (6H, m), 3,95-4,13 (3H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,05 (2H, q, J = 9,3 Hz), 5,62 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,26-7,35 (1H, m), 7,46-7,62 (3H, m), 7,69-7,76 (1H, m).

Ejemplo 657

Producción de 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

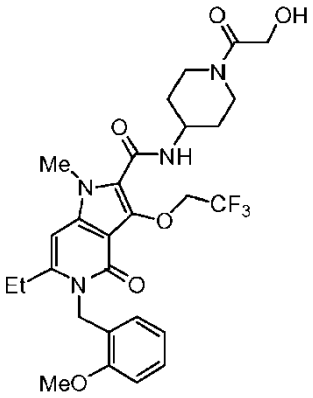


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 64 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 155 (192 mg, 0,408 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,49 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,76-2,90 (1H, m), 3,01-3,17 (1H, m), 3,62-3,74 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,96-4,15 (3H, m), 4,20-4,32 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,05 (2H, q, J = 9,2 Hz), 5,62 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61-7,69 (1H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,03-8,09 (1H, m), 8,14 (1H, t, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 658

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(2-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

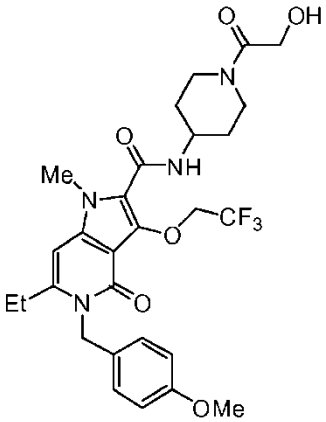


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (120 mg, 86 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 157 (104 mg, 0,237 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26-1,49 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 2,77-2,91 (1H, m), 3,00-3,19 (1H, m), 3,56-3,77 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,97-4,14 (3H, m), 4,19-4,33 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,08 (2H, q, J = 9,2 Hz), 5,23 (2H, br s), 6,32-6,40 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,76-6,85 (1H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 7,17-7,28 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 659

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-metoxibencilo)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

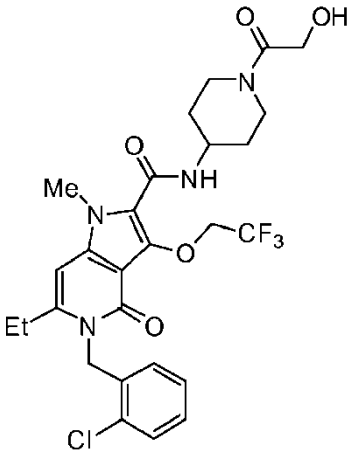


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (147 mg, 71 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 159 (157 mg, 0,358 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,48 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,62 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,76-2,91 (1H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,63-3,76 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,95-4,14 (3H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,11 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,28 (2H, br s), 6,50 (1H, s), 6,83-6,90 (2H, m), 6,96-7,05 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 660

Producción de 5-(2-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

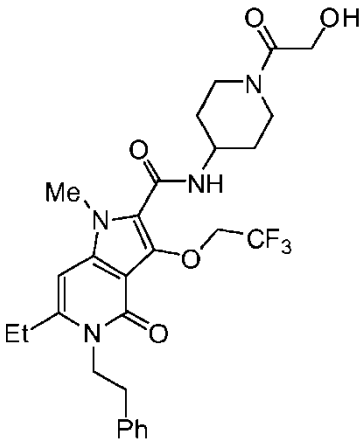


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (119 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 161 (138 mg, 0,312 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,47 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,53-2,61 (2H, m), 2,76-2,90 (1H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,61-3,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,95-4,14 (3H, m), 4,19-4,33 (1H, m), 4,46-4,56 (1H, m), 5,06 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,33 (2H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,21-7,32 (2H, m), 7,45-7,60 (2H, m).

Ejemplo 661

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

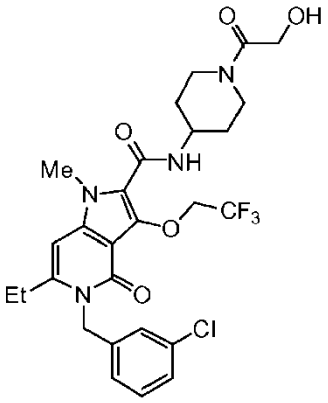


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (123 mg, 65 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 165 (143 mg, 0,339 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,49 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,66 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,77-2,95 (3H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,95-4,35 (6H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,12 (2H, q, J = 9,4 Hz), 6,44 (1H, s), 7,16-7,35 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 662

Producción de 5-(3-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

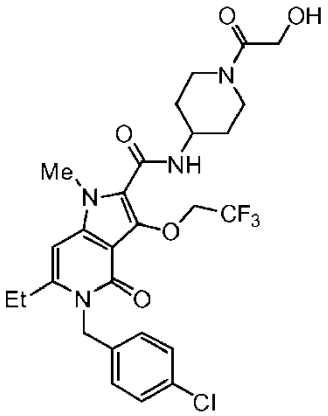


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (261 mg, 71 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 167 (281 mg, 0,635 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23-1,50 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,76-2,92 (1H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 3,64-3,76 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,95-4,15 (3H, m), 4,19-4,36 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,09 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,35 (2H, br s), 6. 55 (1H, s), 6,95-7,03 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,25-7,40 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 663

Producción de 5-(4-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

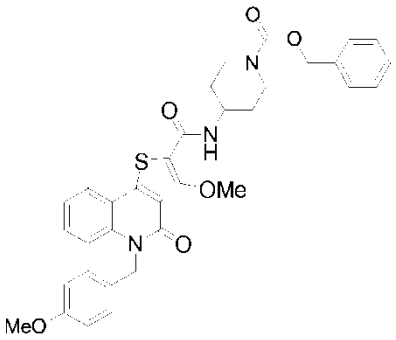


De la misma forma que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 65 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 169 (188 mg, 0,425 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23-1,49 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,77-2,90 (1H, m), 3,00-3,17 (1H, m), 3,62-3,76 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,95-4,14 (3H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,09 (2H, q, J = 9,4 Hz), 5,33 (2H, br s), 6. 53 (1H, s), 7,03-7,12 (2H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 664

Producción de 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo

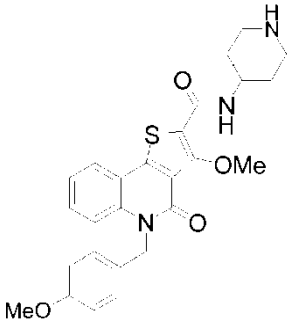


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3,07 g, 79 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (2,5 g, 6,31 mmol) y clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de bencilo (2,56 g, 9,46 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,15-1,64 (2H, m), 1,87 (2H, br d, J = 9,6 Hz), 2,90-3,10 (2H, br), 3,69 (3H, s), 4,00 (2H, d, J = 11,4 Hz), 4,09 (4H, s), 5,10 (2H, s), 5,53 (2H, br s), 6,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,40 (6H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 665

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

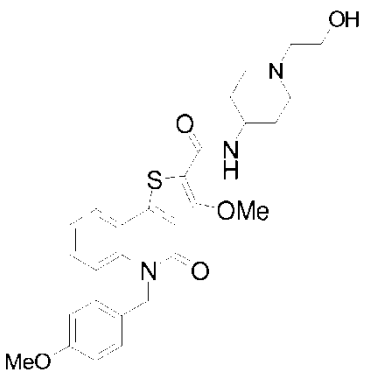


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 664 (300 mg, 0,49 mmol), Pd-C al 10 % (60 mg) y THF (20 mL)-metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró y recristalizó a partir de metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (154 mg, 66 %) como cristales amarillo claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,48 (2H, q, J = 11,0 Hz), 1,82 (2H, d, J = 9,6 Hz), 1,95-2,15 (1H, br), 2,56 (2H, t, J = 8,4 Hz), 2,93 (2H, d, J = 12,6 Hz), 3,33 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,80-4,00 (1H, br), 4,10 (3H, s), 5,53 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,49-7,58 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 666

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

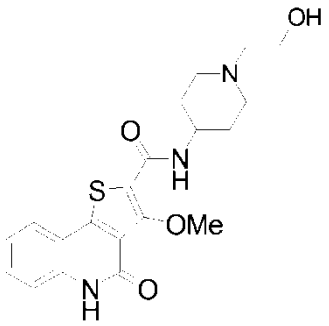


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (110 mg, 68 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 665 (150 mg, 0,31 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,55-1,74 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 11,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,84 (3H, br s), 3,65 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,75 (3H, s), 4,05-4,20 (1H, br), 4,20 (3H, s), 5,53 (2H, br s), 6,83 (2H, dd, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz).

Ejemplo 667

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

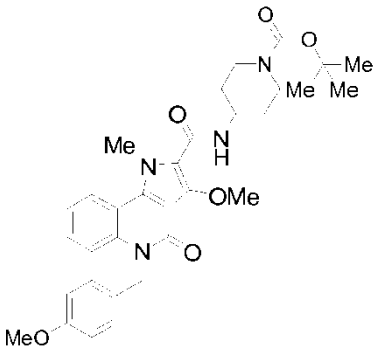


Una solución del compuesto del Ejemplo 666 (110 mg, 0,21 mmol), anisol (91 mg, 0,84 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,5 mL) en ácido trifluoroacético (2 mL) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. Luego de enfriarse, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 71 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,60-1,76 (2H, m), 2,07 (2H, d, J = 14,4 Hz), 2,36 (2H, t, J = 10,1 Hz), 2,59 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,88 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,70-3,80 (2H, br), 4,00-4,15 (1H, m), 4,22 (3H, s), 6,76-6,85 (1H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,20-10,50 (1H, br).

Ejemplo 668

Producción de 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

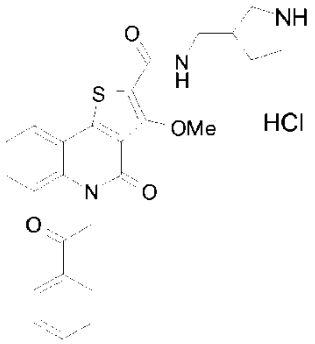


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3,45 g, 95 %) se obtuvo como un sólido beige a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 107 (2,49 g, 6,35 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,54 g, 12,69 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,35-1,49 (11H, m), 1,85 (2H, dd, J = 12,6, 2,7 Hz), 2,89-2,96 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 13,5 Hz), 3,96-4,09 (4H, m), 4,27 (3H, s), 5,40-5,60 (2H, br), 6,83-6,88 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,41-7,49 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 669

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolina-2-carboxamida



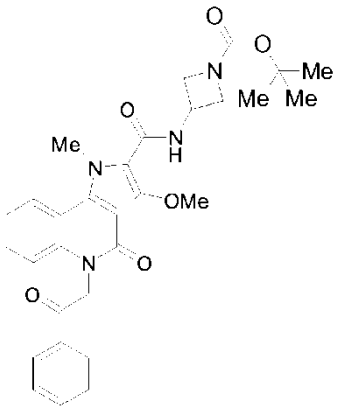
De la misma forma que en el Ejemplo 25, se obtuvo 3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 72 %) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (500 mg, 1,27 mmol) y 3-(aminometil)-1-Boc-pirrolidina (381 mg, 1,90 mmol).

De la misma forma que en el Ejemplo 500, el compuesto del título (456 mg, 97 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir de 3-[(1[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 0,92 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,55-1,73 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,85-3,00 (1H, br), 3,10-3,45 (5H, m), 4,05 (3H, s), 6,00 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,49-7,67 (5H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,8, Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,25 (1H, t, J =5,9 Hz), 9,04 (2H, br s).

Ejemplo 670

Producción de 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

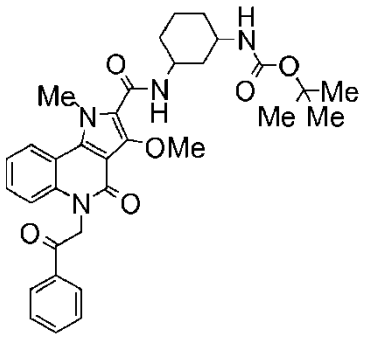


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (610 mg, 88 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (500 mg, 1,27 mmol) y 3-amino-1-Boc-azetidina (330 mg, 1,92 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,40 (9H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,27 (3H, s), 4,62-4,74 (1H, m), 5,97 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,16-8,19 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 671

Producción de [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

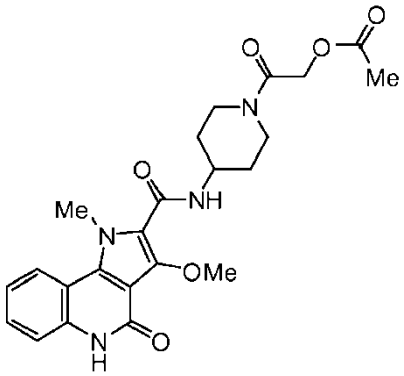


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (400 mg, 1,02 mmol) y (3-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (285 mg, 1,33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,98-1,46 (13 H, m), 1,65-1,90 (3 H, m), 2,00-2,12 (1 H, m), 3,23-3,42 (1 H, m), 3,73-3,88 (1 H, m), 3,96 (2 H, s), 4,04 (1 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,35 (1 H, s), 5,97 (2 H, s), 6,76-6,94 (1 H, m), 7,24-7,42 (2 H, m), 7,43-7,53 (1 H, m), 7,63 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,80 (1 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,22 (2 H, m), 8,31-8,42 (1 H, m).

Ejemplo 672

Producción de acetato de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoetilo



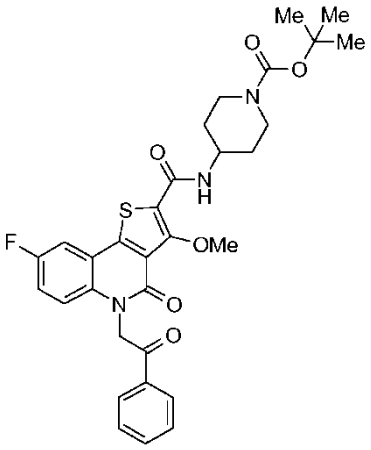
Se disolvió el compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0,87 mmol), anisol (376 mg, 3,48 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (2 mL) en ácido trifluoroacético (9 mL), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con THF-acetato de etilo. El extracto se concentró para proporcionar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (1,10 g) como un sólido beige.

A una solución de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida (300 mg, 0,87 mmol) y trietilamina (88 mg, 0,87 mmol) en THF (30 mL) se le agregó cloruro de acetoxiacetilo (119 mg, 0,87 mmol) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 56 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30-1,65 (2H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 11,4 Hz), 3,19 (2H, t, J = 11,4 Hz), 3,70 (2H, d, J = 13,5 Hz), 4,02-4,19 (4H, m), 4,28 (3H, s), 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,93 (1H, d,J=7,5Hz), 8,24(1H,d,J=8,4Hz), 11,34(1H,s).

Ejemplo 673

Producción de 4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

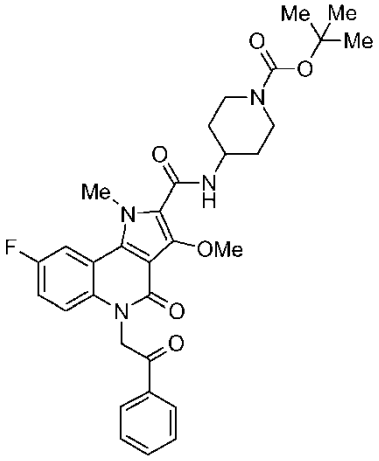


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (486 mg, 84 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 116 (400 mg, 0,97 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 1,2 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,40-1,53 (11H, m), 1,96-2,11 (2H, m), 2,92-3,10 (2H, m), 3,95-4,08 (2H, m), 4,10-4,24 (4H, m), 5,85 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 9,3, 4,3 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,50-7,62 (4H, m), 7,65-7,74 (1H, m), 8,05-8,16 (2H, m).

Ejemplo 674

Producción de 4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

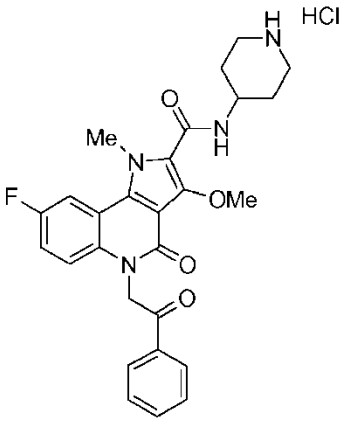


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2,5 g, 87 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 119 (2,0 g, 4,9 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 5,9 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,34-1,53 (11H, m), 1,89-2,13 (2H, m), 2,94-3,14 (2H, m), 3,89-4,07 (2H, m), 4,08-4,24 (4H, m), 4,46 (3H, s), 5,87 (2H, s), 6,93-7,04 (1H, m), 7,08-7,21 (1H, m), 7,48-7,60 (2H, m), 7,62-7,75 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 8,04-8,20 (2H, m).

Ejemplo 675

Producción de clorhidrato de 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

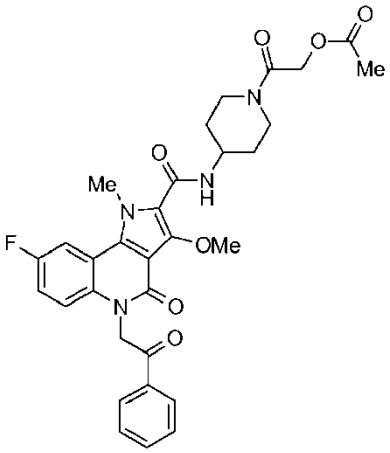


De la misma forma que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (1,6 g, 72 %) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir del compuesto del Ejemplo 674 (2,5 g, 4,3 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,62-1,86 (2H, m), 1,96-2,13 (2H, m), 2,95-3,14 (2H, m), 3,21-3,47 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,02-4,18 (1H, m), 4,27 (3H, s), 5,98 (2H, s), 7,23-7,51 (2H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,71-7,84 (1H, m), 8,04-8,26 (4H, m), 8,64 (2H, br s).

Ejemplo 676

Producción de acetato de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoetilo

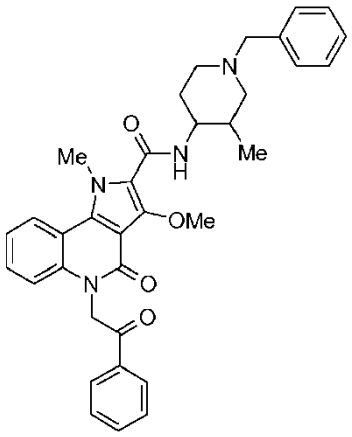


De la misma forma que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (293 mg, 87 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0,57 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,30-1,65 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,80-2,96 (1H, m), 3,08-3,26 (1H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,02-4,22 (2H, m), 4,30 (3H, s), 4,74-4,85 (2H, m), 5,97 (2H, s), 7,29-7,50 (2H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,72-7,81 (1H, m), 7,98-8,06 (1H, m), 8,07-8,21 (3H, m).

Ejemplo 677

Producción de N-(1-bencil-3-metilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

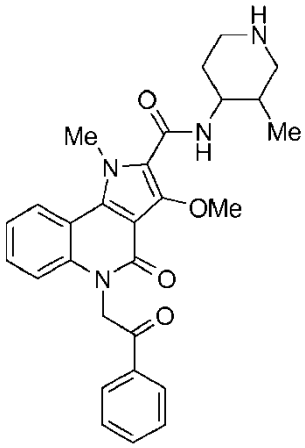


A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (227 mg, 1,1 mmol) y acetato de amonio (861 mg, 11 mmol) en metanol (9,0 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (750 mg, 3,5 mol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron los extractos, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. A una solución del residuo, el compuesto del Ejemplo de referencia 28 (396 mg, 1,0 mmol) y HOBt (151 mg, 1,1 mol) en DMF (7,0 mL) se le agregó WSCD (215 mg, 1,1 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se pasó a través de gel de aminosílice. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (373 mg, 64 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,83-1,01 (3H, m), 1,49-2,40 (5H, m), 2,56-2,89 (1H, m), 3,22-3,59 (3H, m), 3,94-4,04 (3H, m), 4,07-4,20 (1H, m), 4,25-4,41 (3H, m), 5,98 (2H, s), 7,16-7,42 (7H, m), 7,43-7,54 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 7,72-7,81 (1H, m), 7,82-7,94 (1H, m), 8,10-8,23 (2H, m), 8,28-8,45 (1H, m).

Ejemplo 678

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

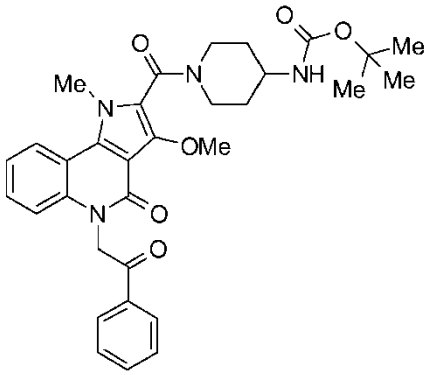


A una solución del compuesto del Ejemplo 677 (373 mg, 0,65 mmol) en THF (40 mL) se le agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0,67 mL, 6,5 mol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0,67 mL, 6,5 mol) y diisopropiletilamina (0,30 mL, 3,2 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se lavó el residuo con éter dietílico. El residuo se disolvió en metanol (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo= 0/100 - 10/90) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 29 %) como un sólido marrón claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:0,83-0,95 (3H, m), 1,21-2,35 (5H, m), 2,60-3,01 (3H, m), 3,94-4,08 (3H, m), 4,11-4,22 (1H, m), 4,26-4,41 (3H, m), 5,98 (2H, s), 7,22-7,42 (2H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 7,71-8,00 (2H, m), 8,12-8,22 (2H, m), 8,32-8,45 (1H, m).

Ejemplo 679

Producción de (1-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

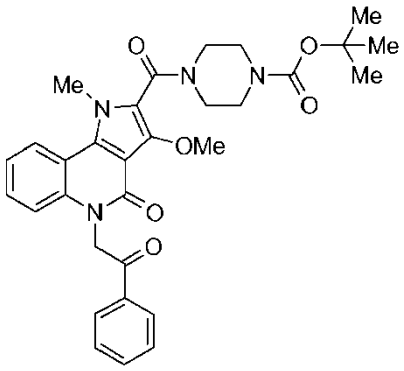


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (440 mg, 86 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (350 mg, 0,90 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (198 mg, 0,99 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,25-1,51 (11H, m), 1,68-1,94 (2H, m), 2,91-3,07 (1H, m), 3,10-3,27 (1H, m), 3,47-3,65 (1H, m), 3,67-3,82 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,95-4,06 (3H, m), 4,29-4,48 (1H, m), 5,97 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,24-7,51 (3H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,70-7,83 (1H, m), 8,11-8,23 (2H, m), 8,32 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz).

Ejemplo 680

Producción de 4-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

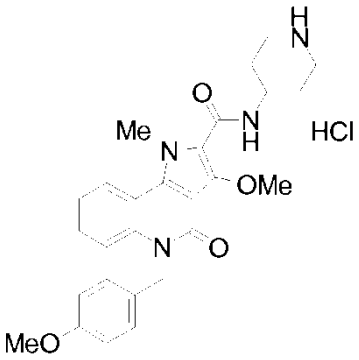


De la misma forma que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (571 mg, cuant.) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 28 (400 mg, 1,0 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 1,1 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:1,49 (9H, s), 3,43-3,88 (8H, m), 4,05 (3H, s), 4,08-4,12 (3H, m), 5,89 (2H, s), 7,01-7,10 (1H, m), 7,20-7,31 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,50-7,59 (2H, m), 7,62-7,71 (1H, m), 8,07-8,14 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz).

Ejemplo 681

Producción de clorhidrato de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

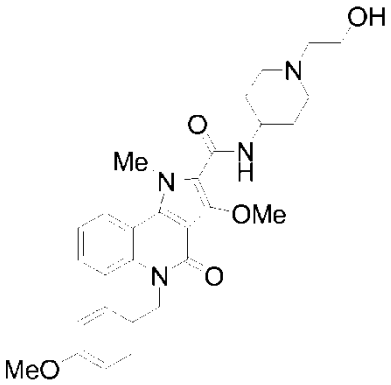


A una solución del compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0,87 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se agregó una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4N (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 99 %) como un polvo rosado claro.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,78 (2H, q, J = 10,3 Hz), 2,05 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,06 (2H, t, J = 10,7 Hz), 3,26-3,33 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,09-4,13 (1H, m), 4,24 (3H, s), 5,40-5,60 (2H, br), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,60-8,90 (2H, br).

Ejemplo 682

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

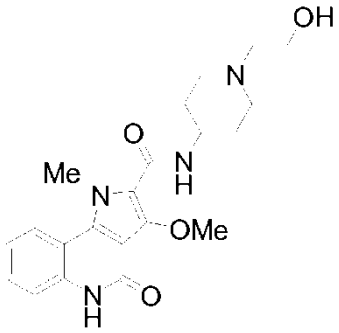


De la misma forma que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1,91 g, 75 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2,50 g, 4,89 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,58 (2H, q, J = 9,9 Hz), 1,85 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,18 (2H, t, J = 9,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,78 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,50 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,69 (3H, s), 3,70-3,85 (1H, br), 4,04 (3H, s), 4,29 (3H, s), 4,35-4,40 (1H, m), 5,40-5,65 (2H, br), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 683

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida

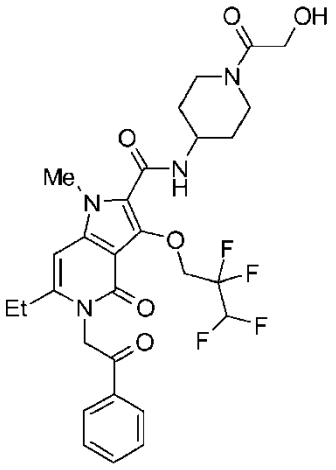


De la misma forma que en el Ejemplo 672, el compuesto del título (457 mg, 33 %) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 682 (1,79 g, 3,45 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,50-1,60 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 10,2 Hz), 2,18 (2H, t, J = 10,4 Hz), 2,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,65-2,85 (2H, m), 3,50 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,75-3,90 (1H, m), 4,03 (3H, s), 4,29 (3H, s), 4,38 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,33 (1H, s).

Ejemplo 684

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

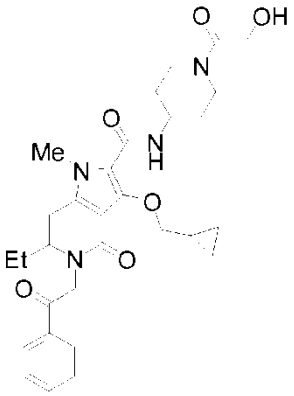


De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (224 mg, 74 %) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 175 (234 mg, 0,50 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ:1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,24-1,48 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,58 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,70-2,89 (1H, m), 3,00-3,16 (1H, m), 3,62-3,78 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,96-4,15 (3H, m), 4,23-4,38 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,94 (2H, t, J = 14,7 Hz), 5,63 (2H, s), 6,53 (1H, s), 6,66 (1H, tt, J = 52,0, 5,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 7,70-7,78 (1H, m), 8,08-8,16 (2H, m).

Ejemplo 685

Producción de 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



De la misma forma que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (100 mg, 76 %) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 177 (98 mg, 0,24 mmol).

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ:0,19-0,27 (2H, m), 0,46-0,55 (2H, m), 1,06-1,20 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,56 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,77-2,94 (1H, m), 3,04-3,20 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,96-4,13 (3H, m), 4,17 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,20-4,32 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,59 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,56-7,66 (2H, m), 7,69-7,81 (2H, m), 8,07-8,15 (2H, m).

Ejemplo de formulación 1

Puede producirse un agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo, p. ej., a base de la siguiente composición.

1. Cápsula

(1)	compuesto obtenido en el Ejemplo 25	40 mg
(2)	lactosa	70 mg
(3)	celulosa microcristalina	9 mg
(4)	estearato de magnesio	1 mg
	1 cápsula	120 mg
(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y granulan. Se agrega a esto el resto de (4) y la cantidad total se rellena en una cápsula de gelatina.		

2. Comprimido

(1)	compuesto obtenido en el Ejemplo 25	40 mg
(2)	lactosa	58 mg
(3)	almidón de maíz	18 mg
(4)	celulosa microcristalina	3,5 mg
(5)	estearato de magnesio	0,5 mg
	1 comprimido	120 mg
(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y granulan. Se agrega a esto el resto de (4) y (5), y la mezcla se forma mediante compresión para proporcionar un comprimido.		

Ejemplo de formulación 2

El compuesto obtenido en el Ejemplo 25 (50 mg) se disuelve en agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa (50 ml), y se agrega agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta llegar a 100 ml. La solución se filtra en condiciones estériles y se llena 1 ml de la solución en un recipiente de inyección en condiciones estériles, se seca mediante congelamiento y se sella.

Ejemplo experimental

Los métodos de funcionamiento genético descritos en los Ejemplos experimentales que figuran a continuación se basan en los métodos descritos en un libro (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), y en el protocolo adjunto del reactivo.

Ejemplo Experimental 1. Construcción del plásmido indicador de Gli

El plásmido indicador de Gli se construyó al insertar el sitio de unión a Gli 8 x y el promotor cristalina δ de pollo en la parte anterior de luc+ de pGL3 (Promega).

El promotor de cristalina δ se clonó mediante el método PCR al utilizar, como un primer conjunto, ADN sintético

5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (SEQ ID NO: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (SEQ ID NO: 2)

preparado con respecto a la secuencia base descrita en el número de acceso de GenBank X02187, y ADN genómico de pollo (Clontech) como plantilla. La reacción de PCR se llevó a cabo mediante el uso de Pfu Turbo (Stratagene) y con el uso del protocolo adjunto. El fragmento de 108 bp obtenido se digirió con las enzimas de restricción BglII y HindIII, y se insertó en el sitio BglII-HindIII de pGL3 para proporcionar el promotor pGL3/δ-cry plásmido.

Como sitio de unión a Gli 8 x, se preparó una secuencia que contiene ocho secuencias de consenso unidas a Gli de 9 bp (GACCACCCA) descritas en Yoon et al., J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 3496-3501 (1998) a partir de ADN sintético. Es decir, dos ADN sintéticos

5′-

GGGGTACCGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCA

GACCACCCAGACCACCCAAGATCTTC-3′ (SEQ ID NO: 3)

5′-

GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTC

TGGGTGGTCTGGGTGGTCGGTACCCC-3′ (SEQ ID NO: 4)

se trataron por calor a 95 ºC durante 2 minutos y se incubaron a 37 ºC durante 1 hora para hibridarse y proporcionar un ADN de cadena doble de los dos ADN sintéticos antemencionados. El ADN de cadena doble obtenido se digirió con las enzimas de restricción BglII y KpnI, y el fragmento de ADN obtenido se insertó en el sitio BglII-KpnI del promotor pGL3/δ-cry para construir el promotor pGL3/δ-cry plásmido, sitio de unión a Gli 8 x, es decir, el plásmido indicador de Gli.

Ejemplo Experimental 2. Construcción del plásmido para la expresión del fragmento de extremo N de Shh de ratón

Como material para la construcción del plásmido de expresión del fragmento del extremo N de Shh, se clonó primero ADNc Shh de ratón.

El ADNc Shh de ratón se clonó a través del método de PCR anidada mediante el uso de ADNc de feto de 11 días (Clontech) como plantilla. La secuencia de cebador se preparó con respecto a la secuencia base descrita en el número de acceso de GenBank NM 009170.

Como el conjunto de cebador para la 1ra PCR, se utilizó

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (SEQ ID NO: 5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (SEQ ID NO: 6)

y como el conjunto de cebador para la 2da PCR, se utilizó

5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (SEQ ID NO: 7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (SEQ ID NO: 8).

La reacción de PCR se llevó a cabo mediante el uso de Pfu Turbo (Stratagene) y con el uso del protocolo adjunto. El producto de PCR resultante se clonó mediante pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y se confirmó la secuencia base insertada.

Mediante el uso de la secuencia de ADNc Shh obtenida tal como se mencionó anteriormente como plantilla, se obtuvo mediante el método de PCR una secuencia de ADNc en donde se agregó el codón de terminación (TGA) al extremo 3' de la secuencia de ADNc que codifica las secuencias de aminoácidos 1 a 198 de Shh de ratón. Como el conjunto de cebador, se utilizó

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (SEQ ID NO: 9)

5'-TCAGCCGCCGGATTTGGCCG-3' (SEQ ID NO: 10).

La reacción de PCR se llevó a cabo mediante el uso de Pfu Turbo (Stratagene) y con el uso del protocolo adjunto. El producto de PCR obtenido se clonó mediante pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y se confirmó la secuencia base insertada.

De la forma mecionada anteriormente, se construyó un plásmido para la expresión del fragmento de extremo N de Shh de ratón, pcDNA3.1/mShh-N.

Ejemplo Experimental 3. Producción de fragmento de extremo N de Shh de ratón de tipo recombinante

Se cultivaron células HEK293 en medio D-MEM (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10 % en una placa de 10 cm y se introdujo pcDNA3.1/mShh-N en las células mediante el uso de FuGENE6 (Roche Applied Science). Luego, las células HEK293 se cultivaron en una incubadora de gas de dióxido de carbono a 37 ºC durante 24 horas, y el medio se intercambió con medio D-MEM (Invitrogen) con suero bovino fetal al 2 %. Luego de su cultivo durante 48 horas, se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía un fragmento de extremo N de Shh de ratón de tipo recombinante a través de filtración mediante el uso de un filtro (0,22 µM).

Ejemplo Experimental 4. Introducción del plásmido para la expresión de Gli-1 y plásmido indicador en células NIH-3T3, y producción de células de expresión

Mediante el uso de D-MEM (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10 %, se introdujo el plásmido de expresión pcDNA3.1 y el plásmido indicador de Gli (promotor pGL3/δ-cry, sitio de unión a Gli 8 x) producido mediante el método del Ejemplo experimental 1 en células NIH-3T3 cultivadas en una placa de 10 cm mediante el uso de FuGENE6 (Roche Applied Science).

Luego del cultivo durante 24 horas, se recuperaron las células, se suspendieron en medio D-MEM con suero bovino fetal al 10 % y se complementaron con Geneticin (Life Technologies Oriental, Inc.) hasta una concentración final de 500 µg/ml, se diluyeron a 10^4 células/ml, se colocaron en una placa de 96 pocillos y se cultivaron en una incubadora de gas de dióxido de carbono a 37 ºC para proporcionar una línea celular transformada resistente a Geneticina.

La línea celular transformada obtenida se cultivó en una placa de 96 pocillos, se agregó el fragmento de extremo N de Shh de ratón obtenido en el Ejemplo experimental 3 y se seleccionó la célula indicadora NIH-3T3/Gli, que es una línea celular capaz de inducir a expresión de luciferasa.

Ejemplo Experimental 5. Evaluación del compuesto

Las células indicadoras NIH-3T3/Gli cultivadas en medio D-MEM (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10 % se colocaron en una placa blanca de 96 pocillos a $1x10^4$ células/pocillo, y se cultivaron durante la noche en una incubadora de gas de dióxido de carbono a 37 ºC. Se extrajo el medio, se agregó un compuesto (50 µl) y sobrenadante de cultivo de HEK293 que expresaban el fragmento de extremo N de Shh de ratón (medio D-MEM con suero bovino fetal al 2 %, 50 µl), y las células se cultivaron durante 48 horas en una incubadora de gas de dióxido de carbono a 37 ºC. Se agregó Bright-Glo (Promega, 50 µl) y se agitó la mezcla, luego de lo cual se midió la actividad de la luciferasa mediante EnVision (PerkinElmer). Se calculó la tasa de inhibición en función de la actividad de la luciferasa del control sin añadir el compuesto como 100. Los resultados se muestran en las Tablas que figuran a continuación. La concentración del compuesto y la tasa de inhibición se analizaron mediante PRISM3.00 (software de GraphPad), en función de lo cual se calculó el valor IC_{50} (concentración del compuesto necesaria para lograr el 50 % del valor máximo de la tasa de inhibición) del compuesto.

Los valores IC_{50} de los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 9, 13, 16, 17, 22, 27, 32, 41, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 69, 71, 73, 74, 79, 92, 102, 109 y 115 no fueron superiores a 1 µM.

[Tabla 3]

Ejemplo	tasa de inhibición (%) a 1 µM

Ejemplo	tasa de inhibición (%) a 1 μM
2	100
3	100
9	100
13	100
16	100
17	99
22	91
27	100
32	95
41	100
43	100
45	100
48	10
50	100
51	100
52	95
53	95
56	100
69	100
71	100
73	100
74	100
79	100
92	100
102	80
109	100

Ejemplo	tasa de inhibición (%) a 1 μM
115	100
118	100
124	100
131	100
132	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139-1)	100
140	100
141	100
142	100
143-1)	100
510	100
517	100
522	100
562	100
563	100
583	100
584	100
643	100
644	100
650	100
654	100
656	100

Ejemplo	tasa de inhibición (%) a 1 μM
657	100
658	100
660	100
661	100

Ejemplo Experimental 6. Estudio antitumoral in vivo

Según la descripción que figura en Sasaki, K. et al., (2006) Cancer Res. 66: 4215-4222, se evaluó el efecto antitumoral de un compuesto mediante el uso de un modelo de trasplante alogénico de meduloblastoma. Para ser preciso, se adquirió un ratón con gen Patched 1 mutante (nombre de linaje: Ptch1tm1Mps/J) de The Jackson Laboratory y se adquirió un ratón con gen p53 mutante (nombre de linaje: P53N4-M, Nomenclatura: B6.129-Trp53tm/BrdN4) de Taconic, y se preparó un fenotipo de Patched 1(+/-), p53(-/-) de ratón mediante cruza. Se tomó el tejido tumoral del meduloblastoma producido de manera espontánea en el cerebelo del ratón de 7 a 9-semanas con Patched 1(+/-), p53(-/-) y se trasplantó de forma subcutánea a un ratón lampiño (nombre de linaje: CAnN.Cg-Foxn1<nu>/CrlCrlj).

Se llevó a cabo un análisis antitumoral mediante el uso de un tumor pasado por trasplante subcutáneo. Se aisló una masa tumoral mediante una malla celular de 40 μm (BD Biosciences, n.º cat. 352340), se preparó una suspensión tumoral con medio L-15 de Leibovitz (GIBCO, n.º cat. 11415-114) en una cantidad doble con respecto al peso de la masa tumoral, se mezcló con una cantidad equivalente de matrigel (BD Biosciences, n.º cat. 356237) y se trasplantó de forma subcutánea a un ratón a 100 μl por sitio de trasplante. Se midió el diámetro del tumor luego del trasplante y, cuando el tamaño del tumor llegó a 150 - 250 mm^3, se inició la evaluación antitumoral mediante el uso de 5 ratones por grupo.

Se preparó el compuesto de evaluación para lograr una dosis de 6,25 mg/kg con una suspensión de metilcelulosa al 0,5 % (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., n.º cat. SM-100), y se administró por vía oral dos veces al día durante 2 semanas. Se calculó el tamaño del tumor en función del diámetro mayor y el diámetro menor del tumor, medidos con un calibre vernier electrónico. Luego del inicio de la evaluación, se midió el tamaño del tumor cada 2 o 3 días y se calculó la tasa de crecimiento del tumor. Se confirmó un efecto de inhibición del crecimiento del tumor de 95 % o superior en cada grupo al que se administró el compuesto de evaluación. Se muestra en la siguiente Tabla la tasa de crecimiento del tumor según cada compuesto de evaluación al final de la evaluación.

Se muestra en la Tabla la tasa de crecimiento del tumor y los resultados de una evaluación de diferencia significativa según la administración de cada compuesto de evaluación. La tasa de crecimiento del tumor (T/C) se calculó según:

Tasa de crecimiento (T/C) = ((tamaño del tumor del grupo al que se administró el compuesto al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo al que se le administró el compuesto al inicio de la administración)/((tamaño del tumor del grupo de control al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo de control al inicio de la administración))X100

[Tabla 4]

Ejemplo	T/C (%)	Valor P (prueba de Dunnett)
79-1)	0,8	≤0,001
124-1)	2,0	≤0,001
139-1)	0,4	≤0,001
140-1)	5,3	≤0,001
143-1)	0,0	≤0,001

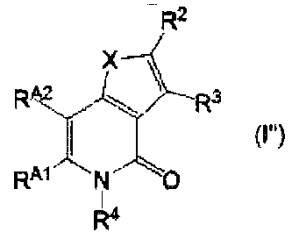
Los resultados que anteceden confirman que el compuesto de la presente invención muestra un efecto antitumoral.

Aplicación industrial

Dado que el compuesto de la presente invención muestra una acción de inhibición de Smo superior, puede proporcionarse un agente útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades relacionadas con Smo (p. ej., cáncer, etc.). Además, dado que el compuesto de la presente invención también es superior en cuanto a la eficacia de la expresión, farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, este es útil como agente farmacéutico.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula



(I")

En donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6});

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6},

(5') di-alquilamino C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros,

(10') grupo heterocíclico que posee opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo C_{1-5} que posee opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-5}-carbonilo, y

(12') cicloalquilo C_{3-6},

(2) Cicloalquilo C_{3-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo C_{6-10}, y

(4) grupo heterocíclico que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10}, y

(b) hidroxi,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi, y

(b) hidroxi,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, o

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico, y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino,

(4) grupo heterocíclico, y

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6},

(c) amino, y

(d) alquilamino C_{1-6};

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un alcoxi C_{1-6}, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6},

(2') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente (i) 1 o 2 alcoxi C_{1-6} o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo que posee opcionalmente un átomo de halógeno o alcoxi C_{1-6},

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo,

(7') grupo heterocíclico,

(8') ariloxi C_{6-10}, y

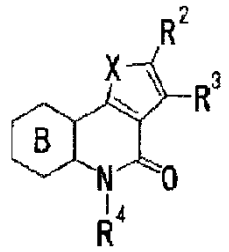
(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

o una sal del mismo.

2. Un compuesto representado por la fórmula



(I')

en donde

X es O, S o N(alquilo C_{1-6});

R^2 es

(A) carbamoílo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino C_{1-6},

(5') di-alquilamino C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(7') hidroxi,

(8') di-alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(9') carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros,

(10') grupo heterocíclico que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, o

(e) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6}-carboniloxi e hidroxi,

(11') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(12') cicloalquilo C_{3-6} que posee opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi C_{1-6},

(14') alquinilo C_{2-6},

(15) arilo C_{6-10} que posee opcionalmente 1 o 2 alcoxi C_{1-6},

(16') carbamoílo, y

(17') alquilo C_{1-6}-carbonil-amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carbonil-oxi,

(b) alcoxi C_{1-6}, y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo C_{3-6} o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo que posee opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(b) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un hidroxi o alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(5') alquilo C_{1-6}-carbamoílo que posee opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,

(3) arilo C_{6-10}, y

(4) grupo heterocíclico que posee opcionalmente 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de

(1') alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de

(a) arilo C_{6-10},

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-6},

(d) alquilo C_{1-6}-sulfonilo, y

(e) amino,

(3') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) ciano,

(c) carbamoílo,

(d) alcoxi C_{1-6}, y

(e) alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(5') oxo,

(6') alquilo C_{1-6}-carbamoílo,

(7') alquilo C_{1-6}-sulfonilo,

(8') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilo C_{1-6}-sulfonilo,

(9') heterociclil-carbonilo, y

(10') ariloxi C_{6-10}-carbonilo,

(B) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros que posee opcionalmente un grupo que se selecciona de

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) grupo heterocíclico,

(b) amino,

(c) alcoxi C_{1-6}, y

(d) arilo C_{6-10},

(2) amino que posee opcionalmente un alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(3) N-alquilo C_{1-6}-N-(alquilo C_{1-6}-carbonil)amino,

(4) grupo heterocíclico,

(5) alquilo C_{1-6}-carbonilo que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-6},

(c) amino,

(d) alquilamino C_{1-6},

(e) di-alquilamino C_{1-6}, y

(f) alquilo C_{1-6}-carboniloxi,

(6) arilo C_{6-10}, y

(7) oxo, o

(C) carbamoílo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros;

R^3 es hidroxi que posee opcionalmente

(1) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un

(a) alcoxi C_{1-6},

(b) arilo C_{6-10}, o

(c) grupo heterocíclico, o

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente un sustituyente que se selecciona de

(1') cicloalquilo C_{3-6},

(2') arilo C_{6-10} que posee opcionalmente (i) un alcoxi C_{1-6} que posee opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilo C_{1-6}-carbonilo,

(4') arilo C_{6-10}-carbonilo,

(5') alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(6') arilo C_{6-10}-carbamoílo,

(7') grupo heterocíclico que posee opcionalmente 1 o 2 alquilos C_{1-6} que poseen opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(8') ariloxi C_{6-10},

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi C_{1-6} que posee opcionalmente un arilo C_{6-10}, o

(3) alquilo C_{1-6} que posee opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno; y

el anillo B es un anillo de ciclohexeno, anillo de benceno, que posee opcionalmente un átomo de halógeno o anillo de piridina;

o una sal del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, que es N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida o una sal de la misma.

4. El compuesto según la reivindicación 2, que es N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-2-carboxamida o una sal de la misma.

5. El compuesto según la reivindicación 1, que es 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal de la misma.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que es N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal de la misma.

7. El compuesto según la reivindicación 1, que es 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal de la misma.

8. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal de los mismos.

9. El agente farmacéutico de la reivindicación 8 para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de los mismos, para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.