

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 252**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22	(2006.01)	C07D 493/04	(2006.01)
C07D 215/28	(2006.01)	A61K 31/4741	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/4745	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 407/04	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/JP2009/070719**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10064735**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09804077 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2364298**

54 Título: **Compuesto de quinolona y composición farmacéutica**

30 Prioridad:

05.12.2008 JP 2008310739

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

16.12.2016

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**OTSUBO, KENJI;
YAMAUCHI, TAKAHITO y
OCHI, YUJI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 594 252 T3

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

Compuesto de quinolona y composición farmacéutica

Campo técnico

La presente invención se refiere a u'n compuesto de quinolona y composiciones farmacéuticas.

5 Antecedentes de la técnica

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, crónica, que se desarrolla generalmente después de la mediana edad. Los síntomas iniciales incluyen temblor unilateral de reposo, acinesia y rigidez. Los temblores, la acinesia y la rigidez se denominan los tres signos principales de la enfermedad de Parkinson, y cada uno de ellos es causado por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas proyectadas desde la sustancia negra al cuerpo estriado. La etiología de la enfermedad es aún desconocida; sin embargo, las pruebas acumuladas sugieren que un sistema de generación de energía alterado acompañado de la función anormal mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales desencadena el trastorno neurodegenerativo de la enfermedad. se ha supuesto que La disfunción mitocondrial produce posteriormente estrés oxidativo e insuficiencia de la homeostasis del calcio, provocando de ese modo la neurodegeneración (Documento 1 No de Patente).

15 Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson están más o menos clasificados en el tratamiento médico (medicación) y en el tratamiento quirúrgico (operación estereotáxica). De entre estos, la medicación es una terapia probada y considerada como un tratamiento básico. En la medicación, se utiliza un agente terapéutico sintomático para compensar la función dopaminérgica nigroestriatal neuronal desnaturalizada por la enfermedad de Parkinson. La L-dopa presenta los efectos terapéuticos más notables. Se considera que ningún agente supera la eficacia de la L-dopa. En la actualidad, la L-dopa se utiliza junto con un inhibidor de la dopa descarboxilasa para evitar el metabolismo de la misma en la periferia, y se han obtenido los efectos clínicos deseados.

25 Sin embargo, el tratamiento con L-dopa tiene desventajas por cuanto, después de varios años de uso, hay una recurrencia de trastornos de movimiento tales como discinesia, y la sostenibilidad y estabilidad de los efectos del fármaco se pierden, dando como resultado fluctuaciones día a día. Además, algunos efectos secundarios, que incluyen problemas digestivos tales como náuseas y vómito generados por liberación excesiva de dopamina, problemas de los órganos circulatorios tales como hipotensión ortostática, taquicardia y arritmia, y manifestaciones neurológicas tales como alucinaciones, delirios y distracción, han constituido una causa de preocupación.

30 Así, con el fin de disminuir la dosis de preparación de L-dopa y por lo tanto reducir los efectos secundarios, se emplean terapias con múltiples fármacos, en las cuales se usan en combinación agonistas del receptor de dopamina, inhibidores de la enzima del metabolismo de dopamina, liberadores de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales, y similares. A la vez que tales avances terapéuticos mejoran notablemente la prognosis, aún no hay una cura fundamental para la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Debe tomarse medicación por el resto de la vida del paciente, y las desventajas antes mencionadas, es decir, eficacia disminuida durante una administración a largo plazo, efectos secundarios y progresión incontrolable de la enfermedad, pueden resultar a partir de la monoterapia con L-dopa. Además, es difícil tener la expectativa de efectos dramáticos, aún con el empleo de terapias con múltiples fármacos.

40 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta diversas funciones cognitivas, causando primariamente alteración de la memoria. Patológicamente, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración de sinapsis o neuronas en el hipocampo y el córtex cerebral, y por la acumulación de dos tipos de fibrillas anormales, es decir, placas seniles y cambios en las neurofibrillas. Aunque la etiología de la enfermedad no está completamente entendida, se sabe que la proteína β amiloide ($A\beta$), la cual deriva de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante diversos mecanismos, juega un papel importante. Actualmente, los inhibidores de colinesterasa (tacrina, Aricept, rivastigmina, y galantamina) se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer para mejorar los síntomas, porque el sistema nervioso acetilcolinérgico en el cerebro está involucrado en la función cognitiva, y se observan déficits marcados en el sistema acetilcolinérgico en la enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato (memantina) están también en uso práctico porque la hiperexcitabilidad del mecanismo de la neurotransmisión del glutamato está asociada con la degeneración o deterioro neuronal. Sin embargo, ni la monoterapia ni la terapia de combinación que usan estos fármacos han producido efectos terapéuticos suficientes, ni son capaces de detener la progresión de la enfermedad.

50 Además de lo anterior, se observan síntomas gastrointestinales tales como náusea y diarrea, como efectos secundarios de la colinesterasa.

Con respecto a trastornos isquémicos neurodegenerativos inducidos por infartos cerebrales, tales como infarto cerebral aterotrombótico, infarto lacunar, embolia cerebral cardiogénica, etc., se está incrementando rápidamente el uso de terapia trombolítica muy temprana usando activador del plasminógeno tisular (tPA). Esta terapia, sin embargo, tiene muchos problemas, incluyendo una ventana tan corta como dentro de las tres horas después de la aparición de la enfermedad, complicaciones hemorrágicas, etc. En Japón, se usa un depurador de radicales libres, la edaravona, para terapia de protección del cerebro. Aunque la edaravona puede usarse en concomitancia con tPA, no se han obtenido resultados clínicos suficientes.

De acuerdo con lo anterior, existe una fuerte necesidad de un agente farmacéutico que tenga un mecanismo de acción novedoso, o de un neuroprotector para prevenir la degeneración o deterioro neuronal a partir de sus etiologías tales como función mitocondrial anormal, etc.

Lista de Citas

5 Bibliografía No de Patente

NPL 1: Ann. N.Y. Acad. Sci. 991: 111-119 (2003)

Sumario de la invención

10 D. Alonso et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, Octubre 2005, Vol. 15, nº 10; Páginas 1377-1386 revisan los documentos de patente de 1998-2004 que se refieren al potencial de los compuestos naturales marinos como una fuente para nuevos fármacos para tratar trastornos neurológicos. Específicamente, el foco se pone sobre el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático.

Problema técnico

15 Un objetivo de la presente invención es suministrar un compuesto novedoso que inhiba la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o proteja las neuronas de dopamina de la enfermedad misma, suprimiendo por tanto la progresión de la disfunción neurológica, de manera que se prolongue el periodo de tiempo hasta que la L-dopa sea administrada, a la vez que también mejora la función neuronal.

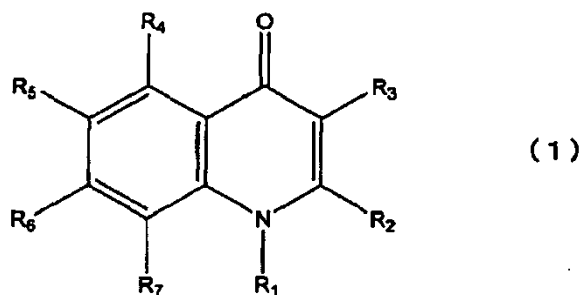
Otro objetivo de la invención es proporcionar un agente que sea útil para tratar enfermedades que induzcan la muerte celular, y más específicamente, proporcionar un agente que tenga eficacia para tratar la enfermedad de Alzheimer, o mejorar la disfunción o déficits neurológicos inducidos por apoplejía cerebral.

20 Solución al problema

Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación extensa para alcanzar los objetivos mencionados anteriormente. Como consecuencia, tuvieron éxito en producir un compuesto representado por la Fórmula (1) que se muestra a continuación, el cual protege y mejora la función mitocondrial, y/o protege las neuronas y repara la función neuronal. La presente invención se ha logrado con base en los hallazgos mencionados anteriormente.

25 La invención proporciona un compuesto de quinolona, un procedimiento para producir el mismo, y una composición farmacéutica tal como se define en los siguientes Apartados 1 a 8.

Apartado 1: Un compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1):



o una sal del mismo, en el que

30 R₁ representa:

- (3) alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno,
- (4) alquenoilo de C₂-C₆,
- (5) alcanoilo de C₁-C₆,
- (6) alcanoilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno,
- 35 (7) hidroxialquilo de C₁-C₆,
- (8) fenilalcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆,
- (9) hidroxialcanoilo de C₁-C₆,
- (10) fenilalcoxi C₁-C₆-alcanoilo de C₁-C₆,

- (11) alquil C₁-C₆-tio-alquilo de C₁-C₆,
- (12) amino-alquil C₁-C₆-tio-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- (13) hidroxialquil C₁-C₆-tio-alquilo de C₁-C₆,
- (14) carboxialquil C₁-C₆-tio-alquilo de C₁-C₆,
- 5 (15) alcoxi C₁-C₆-carbonilalquil C₁-C₆-tio-alquilo de C₁-C₆,
- (16) amino-alquil C₁-C₆-tiocarbonil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- (17) hidroxialquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆,
- (18) carboxialquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆,
- 10 (19) alcoxi C₁-C₆-carbonil-alquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆,
- (20) alcanoil C₁-C₆-alquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆,
- (21) piperazinil-alquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el anillo de piperazina,
- 15 (22) piperazinilcarbonil-alquil C₁-C₆-sulfonil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el anillo de piperazina,
- (23) alcanoil C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆,
- (24) carboxialquilo de C₁-C₆,
- (25) alcoxi C₁-C₆-carbonil-alquilo de C₁-C₆,
- 20 (26) piperazinil-alcoxi C₁-C₆-carbonil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el anillo de piperazina,
- (27) morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- (28) oxazepanil-alquilo de C₁-C₆,
- (29) amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- 25 (30) piperazil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, y piridilo,
- (31) piperidil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,
- (32) azetidil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo en el anillo de azetidina,
- (33) isoindolinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,
- 30 (34) amino-alcanoil C₁-C₆-oxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- (35) carbamoil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆; morfolinil-alquilo de C₁-C₆; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo; y piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆,
- 35 (36) fosfonooxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ en el grupo fosfono,
- (37) fosfonooxi-alcanoil C₁-C₆-oxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ en el grupo fosfono,
- 40 (38) benzoiloxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de benceno, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, benciloxi, y fosfonooxi que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- (39) tetrahidropirano que tiene opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxialquilo de C₁-C₆ y carboxilo, o

(40) alcanoil C₁-C₆-amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el grupo alcanoilo de C₁-C₆, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; amino; alcoxi C₁-C₆-carbonilamino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

5 R₂ representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo de C₁-C₆,

(3) alcanoilo de C₁-C₆,

(4) hidroxilo-alquilo de C₁-C₆,

10 (5) carboxilo,

(6) alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆; alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno; hidroxilo-alquilo de C₁-C₆; piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el anillo de piperazina; y morfolinil-alquilo de C₁-C₆,

15

(8) carbamoil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil-alquilo de C₁-C₆,

(10) piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆,

20

(11) diazepanil-alquilo de C₁-C₆, o

(12) amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el grupo amino, uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆, y morfolinil-alquilo de C₁-C₆;

25

R₃ representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en el que:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R₃ puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo de C₁-C₆,

(2) alcoxi de C₁-C₆,

30

(3) alcanoilo de C₁-C₆,

(4) halógeno,

(5) hidroxilo,

(6) hidroxilo-alquilo de C₁-C₆,

(7) hidroxilo-alcoxi de C₁-C₆,

35

(8) tetrahidropiraniloxi-alcoxi de C₁-C₆,

(9) carboxilo-alcoxi de C₁-C₆,

(10) alcoxi C₁-C₆-carbonil-alcoxi de C₁-C₆,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil-alcoxi de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,

40

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil-alquilo de C₁-C₆, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R₄ representa halógeno;

R₅ representa hidrógeno o halógeno;

R₆ representa hidrógeno o alcoxi de C₁-C₆; y

R₇ representa cualquiera de los siguientes grupos (2) a (11):

- (2) alcoxi de C₁-C₆,
- 5 (3) hidroxí-alcoxi de C₁-C₆,
- (4) benciloxi-alcoxi de C₁-C₆,
- (5) alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆,
- (6) carbamoil-alcoxi de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- 10 (7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y ciclo-alquilo de C₃-C₈,
- (8) ciclo-alquil C₃-C₈-oxi,
- (9) carboxi-alcoxi de C₁-C₆,
- (10) alcoxi C₁-C₆-carbonil-alcoxi de C₁-C₆, y
- 15 (11) pirrolidinilo.

Apartado 2: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) del Apartado 1 o una sal del mismo como un ingrediente activo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Apartado 3: El compuesto de quinolona de Fórmula General (1) del Apartado 1 o una sal del mismo, para uso en la profilaxis y/o terapia de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial.

Apartado 4: El compuesto o sal del mismo para uso en la profilaxis y/o terapia según el Apartado 3, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad del prión, degeneración corticobasal, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelosa, atrofia corticocerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionada del grupo que consiste en infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción o déficits neurológicos asociados.

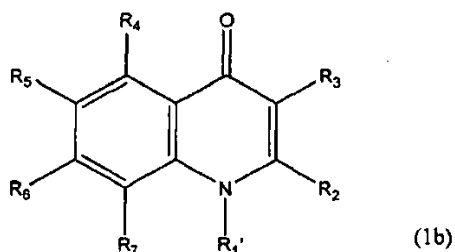
Apartado 5. El compuesto o sal del mismo para uso en la profilaxis y/o terapia según el Apartado 3, en el que la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona del grupo que consiste en lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación, y una enfermedad desmielinizante seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barré.

Apartado 6. El compuesto o sal del mismo para uso en la profilaxis y/o terapia según el Apartado 3, en el que la enfermedad inducida por deterioro de función mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglucósidos,

deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad de ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil mortal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodios mixtos, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble, e insuficiencia renal aguda.

Apartado 7. El compuesto del Apartado 1 o una sal del mismo, para uso como un ingrediente activo en un agente profiláctico y/o terapéutico para tratar o prevenir enfermedades isquémicas del corazón y/o disfunción asociada, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, riñón poliquístico, enfermedad quística medular, necrosis cortical renal, nefrosclerosis maligna, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, bronquiectasia, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

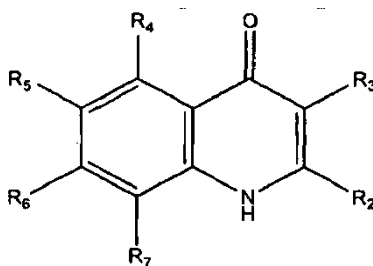
Apartado 8. Un procedimiento para producir un compuesto de quinolona representado por la Fórmula (1b):



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definen en el Apartado 1, y R_1' es un grupo representado por R_1 como se define en el Apartado 1, o una sal del mismo; comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en la que X_2 representa un grupo que se somete a la misma reacción de sustitución que la de un halógeno o un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula:



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en el Apartado 1.

El término "inferior" se refiere a un grupo que tiene 1 a 6 carbonos (preferiblemente 1 a 4 carbonos) excepto que se especifique de otro modo.

Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-6} incluyen los grupos alquilo de C_{1-6} (preferiblemente de C_{1-4}) lineales o ramificados tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.

Ejemplos de grupos alqueno de C_{2-6} incluyen los grupos alqueno de C_{2-6} lineales o ramificados con 1-3 dobles enlaces, incluyendo tanto formas trans como cis. Ejemplos de los mismos incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, etc.

Ejemplos de grupos cicloalquilo de C₃-C₈ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

Los restos de cicloalquilo de C₃-C₈ de los grupos cicloalquil C₃-C₈-oxi son como se describen anteriormente.

5 Ejemplos de grupos cicloalquil C₃-C₈-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos cicloalquilo de C₃-C₈ descritos anteriormente.

Ejemplos de grupos alcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ (preferiblemente C₁₋₄) lineales o ramificados tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

10 Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi de C₁₋₆ descritos anteriormente.

Ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ sustituido con halógeno incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a siete átomos de halógeno, preferiblemente uno a tres átomos de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, 3-cloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo, etc.

20 Ejemplos de grupos alcoxi de C₁₋₆ sustituido con halógeno incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a siete átomos de halógeno, preferiblemente uno a tres átomos de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc.

Ejemplos de grupos alquil C₁₋₆-tio incluyen los grupos alquiltio en los que el resto de alquilo es el grupo alquilo de C₁₋₆ mencionado anteriormente.

30 Ejemplos de grupos alcanóilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ (preferiblemente C₁₋₄) lineales o ramificados tales como formilo, acetilo propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, terc-butilcarbonilo, hexanoílo, etc.

Ejemplos de grupos alcanóilo de C₁₋₆ sustituido con halógeno incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ que tienen uno a siete átomos de halógeno, preferiblemente uno a tres átomos de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluoroacetilo difluoroacetilo trifluoroacetilo cloroacetilo dicloroacetilo bromoacetilo dibromoacetilo 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoropropionilo, pentafluoropropionilo, 3-clorobutanoílo, 3,3,3-triclorobutanoílo, 4-clorobutanoílo, etc.

35 Ejemplos de grupos hidroxiprottegidos incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ descritos anteriormente, los grupos alcanóilo de C₁₋₆ descritos anteriormente, fenil-alquilo de C₁₋₆ (tal como bencilo, 4-metoxibencilo, tritilo, etc.), grupos tetrahidropiraniilo, etc.

Ejemplos de grupos hidroxialquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxiprottegidos.

40 Ejemplos de grupos hidroxialquilo de C₁₋₆ protegidos incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxiprottegidos descritos anteriormente.

Ejemplos de grupos aminoalcanóilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino.

45 Ejemplos de grupos hidroxialcanóilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxiprottegidos.

Ejemplos de grupos hidroxialcanóilo de C₁₋₆ protegidos incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxiprottegidos descritos anteriormente.

Ejemplos de grupos fosfonoalcanóilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alcanóilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos fosfono protegidos.

50 Los restos de fosfonoalcanóilo de C₁₋₆ de los grupos fosfonoalcanóilo de C₁₋₆ son como se describen anteriormente.

Ejemplos de grupos fosfona-alcanoil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos fosfona-alcanoilo de C₁₋₆ descritos anteriormente.

Ejemplos de grupos amino-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino.

- 5 Ejemplos de grupos carboxi-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carboxi.

Ejemplos de grupos carbamoil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carbamoilo.

- 10 Ejemplos de grupos alcanoil C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcanoilo de C₁₋₆.

Ejemplos de alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi de C₁₋₆.

Ejemplos de grupos fosfona-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos fosfona.

- 15 Ejemplos de grupos alquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alquil C₁₋₆-tio descritos anteriormente.

Los restos de alcanoilo de C₁₋₆ de los grupos alcanoil C₁₋₆-amino son como se describen anteriormente.

Ejemplos de grupos alcanoil C₁₋₆-amino-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcanoil C₁₋₆-amino descritos anteriormente.

- 20 Los restos de amino-alquilo de C₁₋₆ de los grupos amino-alquil C₁₋₆-tio son como se describen anteriormente.

Ejemplos de grupos amino-alquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino-alquil C₁₋₆-tio descritos anteriormente.

Los restos de hidroxialquilo de C₁₋₆ de los grupos hidroxialquil C₁₋₆-tio son como se describen anteriormente.

- 25 Ejemplos de grupos hidroxialquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxialquil C₁₋₆-tio descritos anteriormente.

Los restos de carboxialquilo de C₁₋₆ de los grupos carboxialquil C₁₋₆-tio son como se describen anteriormente.

Ejemplos de grupos carboxialquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carboxialquil C₁₋₆-tio descritos anteriormente.

Los restos de alcoxi de C₁₋₆ de los grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo son como se describen anteriormente.

- 30 Los restos de alcoxi C₁₋₆-carbonilo de los grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilamino son como se describen anteriormente.

Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo descritos anteriormente.

Los restos de alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆ de los grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-tio son como se describen anteriormente.

- 35 Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-tio-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-tio descritos anteriormente.

Los restos de alquilo de C₁₋₆ de los grupos alquil C₁₋₆-tio-carbonilo son como se describen anteriormente.

Los restos de amino-alcanoilo de C₁₋₆ de los grupos amino-alcanoil C₁₋₆-oxi son como se describen anteriormente.

- 40 Ejemplos de grupos amino-alcanoil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino-alcanoil C₁₋₆-oxi.

Ejemplos de grupos amino-alquil C₁₋₆-tio-carbonilo incluyen los grupos alquil C₁₋₆-tio-carbonilo que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino.

Ejemplos de grupos amino-alquil C₁₋₆-tio-carbonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos amino-alquil C₁₋₆-tio-carbonilo descritos anteriormente.

- Ejemplos de grupos benzoiloxi-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos benzoiloxi.
- Los restos de hidroxialquilo de C₁₋₆ de los grupos hidroxialquil C₁₋₆-sulfonilo son como se describen anteriormente.
- 5 Ejemplos de grupos hidroxialquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxialquil C₁₋₆-sulfonilo descritos anteriormente.
- Los restos de carboxialquilo de C₁₋₆ de los grupos carboxialquil C₁₋₆-sulfonilo son como se describen anteriormente.
- Ejemplos de grupos carboxialquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carboxialquil C₁₋₆-sulfonilo descritos anteriormente.
- 10 Los restos de alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆ de los grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonilo son como se describen anteriormente.
- Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonilo descritos anteriormente.
- Los restos de alcanoil C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ de los grupos alcanoil C₁₋₆-alquil C₁₋₆-sulfonilo son como se describen anteriormente.
- 15 Ejemplos de grupos alcanoil C₁₋₆-alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcanoil C₁₋₆-alquil C₁₋₆-sulfonilo descritos anteriormente.
- Ejemplos de grupos hidroxialcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxialcoxi.
- 20 Ejemplos de grupos hidroxialcoxi de C₁₋₆ protegidos incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxialcoxi protegidos descritos anteriormente.
- Ejemplos de grupos carboxialcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carboxialcoxi.
- Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-carbonil-alcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo descritos anteriormente.
- 25 Ejemplos de grupos carbamoil-alcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos carbamoil.
- Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi de C₁₋₆ descritos anteriormente.
- 30 Ejemplos de grupos piperazinil-alquilo C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinilo.
- Ejemplos de grupos piperazinil-alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinil-alquil C₁₋₆-sulfonilo en los que los restos de piperazinil-alquilo de C₁₋₆ son como se describen anteriormente.
- 35 Ejemplos de grupos piperazinil-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonilo incluyen los grupos alquil C₁₋₆-sulfonilo que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinil-carbonilo.
- Ejemplos de grupos piperazinil-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinil-carbonil-alquil C₁₋₆-sulfonilo descritos anteriormente.
- Ejemplos de grupos piperazinil-alcoxi C₁₋₆-carbonilo incluyen los grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinilo.
- 40 Ejemplos de grupos piperazinil-alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperazinil-alcoxi C₁₋₆-carbonilo.
- Ejemplos de grupos morfolinil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupo morfolinilo.
- 45 Ejemplos de grupos oxazepanil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos oxazepanilo.
- Ejemplos de grupos piperidil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos piperidilo.

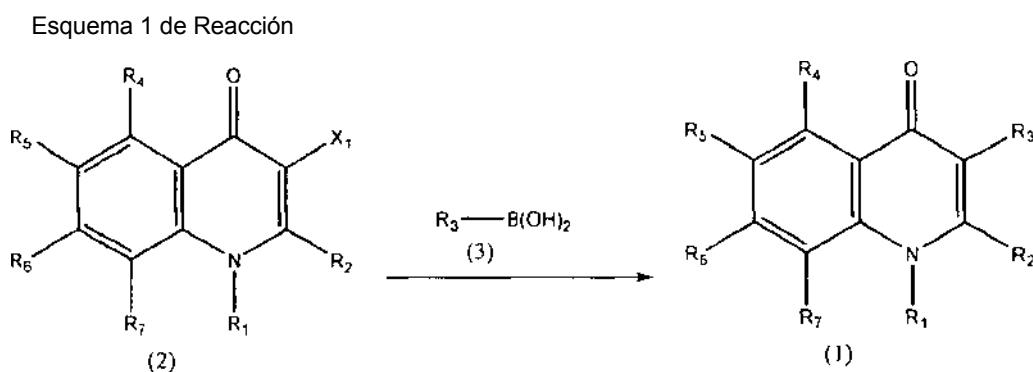
Ejemplos de grupos azetidil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos azetidilo.

Ejemplos de grupos isoindolil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos isoindolilo.

- 5 Ejemplos de grupos diazepanil-alquilo de C₁₋₆ incluyen los grupos alquilo de C₁₋₆ que tienen uno a tres (preferiblemente uno) grupos diazepanilo).

El procedimiento para producir el compuesto de la invención se describe a continuación con detalle.

- 10 El compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1) (en lo sucesivo también denominado Compuesto (1)) puede ser producido por diversos métodos; por ejemplo, por un método de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 1 ó 2.



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente, y X₁ representa un átomo de halógeno.

Los ejemplos de átomos de halógeno representados por X₁ incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

- 15 Los grupos salientes preferibles en la reacción incluyen halógenos. Entre éstos, el yodo es particularmente preferible.

El compuesto (1) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (2) con el compuesto representado por la Fórmula General (3) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico, en presencia de un catalizador de paladio.

- 20 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.
- 25

Los compuestos de paladio usados en la reacción no están particularmente limitados, sino que incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tetravalente tales como hexacloropaladioato (IV) de sodio tetrahidratado y hexacloropaladioato (IV) de potasio; catalizadores de paladio divalente tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetraaminopaladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II)-diclorometano; catalizadores de paladio con valencia cero tales como tris(dibencilidenacetona)₂ paladio (0), complejo de tris(dibencilidenacetona)₂ paladio (0) cloroformo, y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), etc. Estos compuestos de paladio se utilizan individualmente o en combinaciones de dos o más.

- 35 En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no tiene particularmente una limitación, pero se encuentra típicamente en el intervalo de 0,000001 a 20 moles en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la Fórmula General (2). La cantidad del catalizador de paladio está preferiblemente en el intervalo de 0,0001 a 5 moles en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la Fórmula General (2).

- 40 Esta reacción ocurre ventajosamente en presencia de un ligando adecuado. Los ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri-*o*-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS). Estos ligandos se utilizan individualmente o en combinaciones de dos o más.

La proporción del catalizador de paladio y ligando no tiene particularmente una limitación. La cantidad del ligando es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 moles, por mol del catalizador de paladio.

Diversas bases inorgánicas y orgánicas conocidas pueden usarse como compuestos básicos.

- 5 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; fosfatos tales como fosfato de sodio y fosfato de potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

- 10 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio, y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

- 15 Dichos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferibles usados en la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio.

- 20 Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (2).

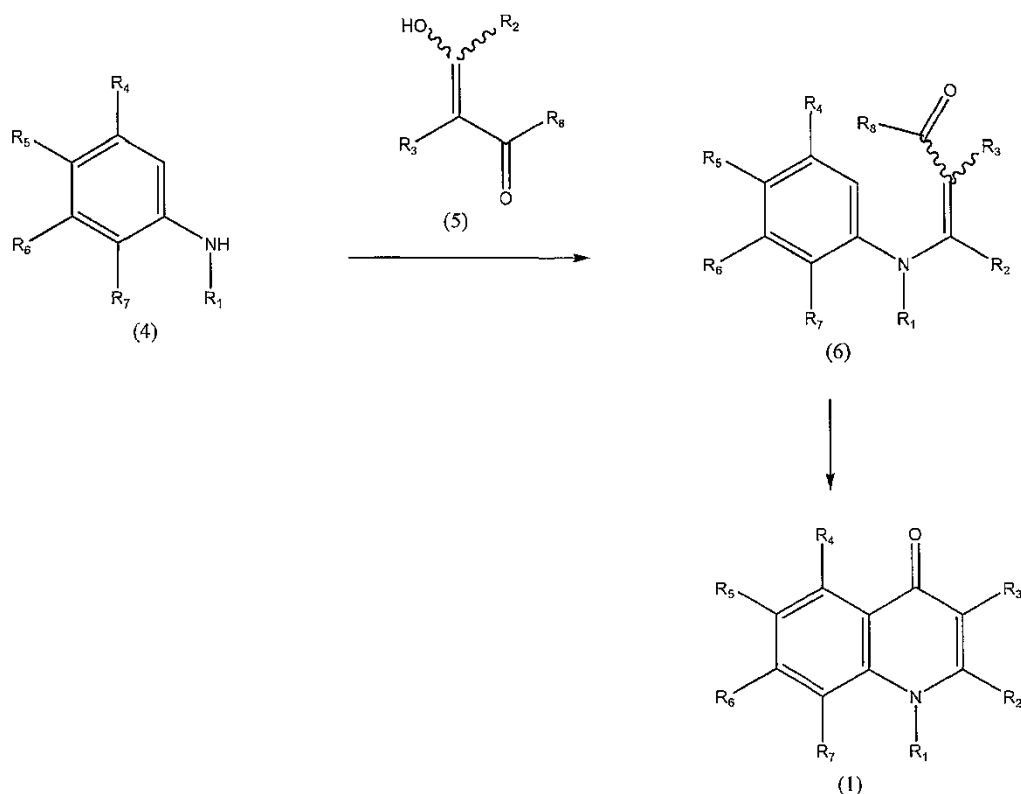
En el Esquema 1 de Reacción mencionado anterior, el compuesto de la Fórmula General (3) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (2).

- 25 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. La reacción también se logra calentando a 100 hasta 200°C durante 5 minutos hasta 1 hora usando un reactor de microondas.

- 30 El compuesto representado por la Fórmula General (3), el cual es usado como un material de partida en el Esquema 1 de Reacción, es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto representado por la Fórmula General (2) incluye un compuesto novedoso, y el compuesto es producido en concordancia con el Esquema 6 de Reacción que se muestra a más abajo.

Esquema 2 de Reacción



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definen anteriormente, y R_8 representa un grupo alcoxi inferior.

El grupo alcoxi inferior representado por R_8 en la Fórmula General (5) tiene la misma definición como se describe anteriormente.

- 5 El compuesto representado por las Fórmulas Generales (4) se hace reaccionar con el compuesto representado por la Fórmula General (5) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador ácido, produciendo de ese modo un compuesto intermedio representado por la Fórmula General (6). Entonces, el compuesto resultante se cicla para producir el compuesto representado por la Fórmula General (1).

10 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

15 Pueden usarse diversas clases de catalizadores ácidos conocidos, incluyendo ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido xilenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, trifluoruro de boro, intercambiadores de iones ácidos, etc. Estos catalizadores ácidos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

20 Entre dichos ácidos, se usan preferiblemente intercambiadores iónicos ácidos. Los ejemplos de intercambiadores iónicos ácidos incluyen intercambiadores poliméricos de cationes disponibles en el mercado tales como Lewatit S100, Zeo-karb 225, Dowex 50, Amberlite IR120, o Amberlyst 15 y polímeros de ácido estirensulfónico; Lewatit PN, Zeo-karb 215 o 315, y condensados similares de ácido polisulfónico; Lewatit CNO, Duolite CS100, y resinas de ácidos carboxílicos m-fenólicos; o Permutit C, Zeo-karb 226 o Amberlite IRC 50, y poliácridatos similares. De éstos, se prefiere particularmente la Amberlyst 15.

Un catalizador ácido se usa en general en una cantidad de 0,0001 a 100 moles, preferiblemente de 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

- 25 En el Esquema 2 de Reacción, el compuesto de la Fórmula General (5) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas conocidas.

- 5 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

- 10 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

- 15 Dichos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferibles usados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

- 20 Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (1a).

En el Esquema 1 de Reacción, el compuesto de la Fórmula General (7) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, preferiblemente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (1a).

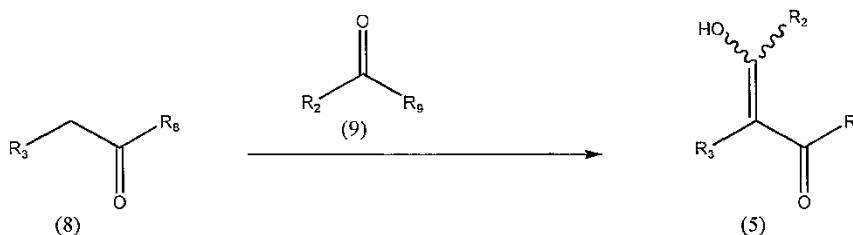
- 25 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a 0°C hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

El compuesto representado por la Fórmula General (7), el cual es usado como un material de partida en el Esquema 3 de Reacción, es un compuesto conocido fácilmente disponible.

- 30 El compuesto (5) y el compuesto (2), que son los materiales de partida del compuesto de la invención, incluyen compuestos novedosos, y pueden ser producidos por métodos diversos; por ejemplo, por métodos de acuerdo con los siguientes Esquemas 4 a 6 de Reacción.

Esquema 4 de Reacción



- 35 en el R_2 , R_3 , y R_6 son como se definen anteriormente, y R_9 representa un grupo alcoxi inferior.

El grupo alcoxi inferior representado por R_9 en la Fórmula General (9) tiene la misma definición como la descrita anteriormente.

- 40 El compuesto representado por la Fórmula General (5) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (8) con el compuesto representado por la Fórmula General (9) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO),

triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas conocidas.

5 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

10 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

15 Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Los ejemplos más preferibles de compuestos básicos usados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.

20 Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (8).

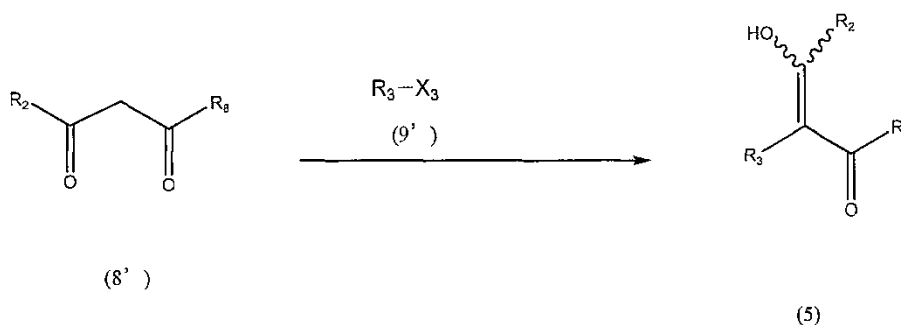
En el Esquema 4 de Reacción, el compuesto de la Fórmula General (9) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (8).

25 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (8) y (9), que se utilizan como materiales de partida en el Esquema 4 de Reacción, son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

30 Esquema 5 de Reacción



en el que R₂, R₃, y R₈ son como se definen anteriormente, y X₃ representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno representado por X₃ en la Fórmula General (9') tiene la misma definición como se describe anteriormente.

35 El compuesto representado por la Fórmula General (5) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (8') con el compuesto representado por la Fórmula General (9') en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente, en presencia de un compuesto básico tal como carbonato de cesio y un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre.

40 Los ejemplos preferibles de disolventes inertes incluyen disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

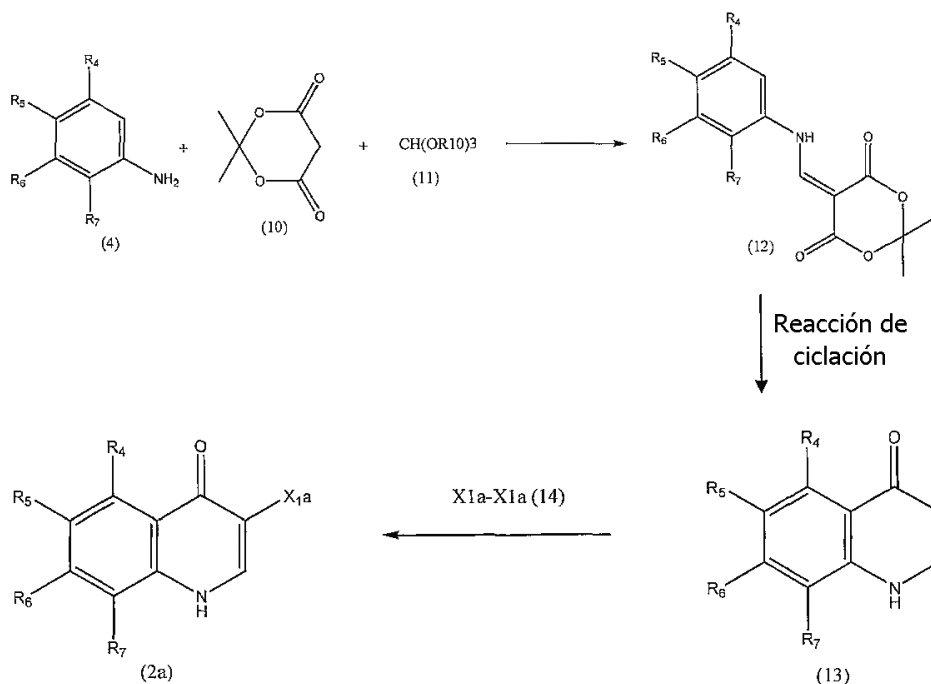
La reacción se puede llevar a cabo en presencia de aminoácidos tales como L-prolina.

La reacción se puede llevar a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

- 5 Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (8') y (9') usados como materiales de partida en el Esquema 5 de Reacción descrito anteriormente son compuestos conocidos, o pueden ser producidos fácilmente usando compuestos conocidos.

Esquema 6 de Reacción



- 10 en el que R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente, y X_{1a} representa un átomo de halógeno. R₁₀ representa un grupo alquilo inferior.

El grupo alquilo inferior representado por R₁₀ y un átomo de halógeno representado por X_{1a} tienen las mismas definiciones como se describen anteriormente.

- 15 El compuesto representado por la Fórmula General (12) se puede producir por la reacción de condensación de los compuestos representados por las Fórmulas Generales (4), (10), y (11) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente.

- 20 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. El compuesto representado por la Fórmula General (11) puede ser usado como un disolvente en lugar de los disolventes mencionados anteriormente. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

- 25 En el Esquema 6 de Reacción, el compuesto de la Fórmula General (10) se usa en general en una cantidad de al menos 1 mol, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

El compuesto representado por la Fórmula General (11) es usado en una cantidad que excede la del compuesto de la Fórmula General (10).

- 30 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

El compuesto representado por la Fórmula General (13) puede ser producido por la reacción de ciclación del compuesto representado por la Fórmula General (12) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente.

5 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen éteres tales como éter difenílico.

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 300°C, y preferiblemente a 150 hasta 300°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

10 El compuesto representado por la Fórmula General (2a) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (13) con el compuesto representado por la Fórmula General (14) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico.

15 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas conocidas.

20 Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

25 Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

30 Dichos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferibles usados en la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio, etc.

35 Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (13).

En el Esquema 6 de Reacción, el compuesto de la Fórmula General (14) se usa en general en una cantidad de al menos 0,5 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (13).

40 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción generalmente transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (10), (11) y (14), que se utilizan como materiales de partida en el Esquema 6 de Reacción, son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

45 Esquema de Reacción 7



en el que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente; R_{1a} representa un grupo fosfona alquilo inferior que tiene uno o más grupos protectores de hidroxilo, un grupo fosfona alcaniloilo inferior alquilo inferior que tiene uno o más grupos protectores de hidroxilo, o un grupo benzoiloilo inferior alquilo inferior que tiene uno o más grupos fosfona sustituidos con uno o más grupos protectores de hidroxilo sobre el anillo bencénico; y R_{1b} representa un grupo fosfona alquilo inferior, un grupo fosfona alcaniloilo inferior alquilo inferior, o un grupo benzoiloilo inferior alquilo inferior que tiene uno o más grupos fosfona sobre el anillo bencénico.

El compuesto (1d) puede ser producido por la desprotección del grupo protector de hidroxilo del compuesto (1c) en un disolvente inerte o sin usar ningún disolvente.

Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetilico de dietilenglicol, y éter dimetilico de etilenglicol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. El compuesto representado por la Fórmula General (1c) también puede ser usado como disolvente en lugar de los disolventes anteriores. Estos disolventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

Esta reacción se lleva a cabo mediante un método convencional tal como hidrólisis o reducción.

La hidrólisis es llevada a cabo preferiblemente en presencia de bases o ácidos, incluyendo un ácido de Lewis.

Los ejemplos adecuados de bases incluyen bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), hidróxidos de metales alcalino-térreos (por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio), carbonatos de metales alcalino-térreos (por ejemplo, carbonato de magnesio, carbonato de calcio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio); y bases orgánicas tales como trialquil aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina), picolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, y 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno.

Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético) y ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico). La desprotección usando ácidos de Lewis tales como ácidos trihaloacéticos (por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un depurador de cationes (por ejemplo, anisol, fenol). En la reacción, pueden usarse también un ácido o una base líquidos como disolvente.

La temperatura de reacción no está limitada, y la reacción se lleva a cabo usualmente bajo enfriamiento o calentamiento.

Los métodos de reducción aplicables a la reacción de eliminación incluyen reducción química y reducción catalítica.

Agentes reductores adecuados para uso en la reducción química son una combinación de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro) o compuesto metálico (por ejemplo, cloruro de cromo, acetato de cromo) y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico).

Catalizadores adecuados para uso en la reducción catalítica son catalizadores convencionales tales como catalizadores de platino (por ejemplo, placas de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio coloidal, paladio-sulfato de bario, paladio-carbonato de bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido, cobalto Raney), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido, hierro Raney), catalizadores de cobre (por ejemplo, cobre reducido, cobre Raney, cobre Ullman), y similares.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente convencional que no influya adversamente en la reacción, tal como agua; un alcohol tal como metanol, etanol, trifluoroetanol, o etilenglicol; un éter tal como acetona, éter dietílico, dioxano, o tetrahidrofurano; un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, cloruro de metileno, o cloruro de etileno; un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; piridina; cualquier otro disolvente orgánico; o una mezcla de estos disolventes. La reacción en general transcurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

Adicionalmente, las condiciones para la reacción de desprotección del grupo protector de hidroxilo no se limitan a las condiciones de reacción descritas más arriba. Por ejemplo, también pueden aplicarse al procedimiento de la reacción las reacciones descritas por T. W. Green y P. G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición) y John Wiley & Sons (Nueva York, 1991, P. 309).

Los compuestos de partida usados en cada uno de los esquemas de reacción anteriormente descritos pueden incluir sales adecuadas, y los compuestos diana obtenidos a través de cada una de las reacciones pueden formar sales adecuadas. Estas sales preferibles incluyen las siguientes sales preferibles del Compuesto (1).

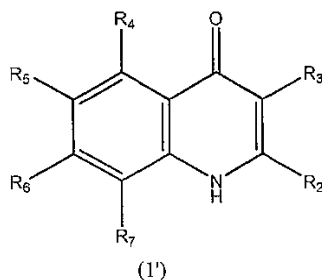
Sales adecuadas del Compuesto (1) son sales farmacológicamente permisibles que incluyen, por ejemplo, sales de bases inorgánicas tales como sales metálicas incluyendo sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, etc.) y sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, etc.), sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.), e hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.); sales de bases orgánicas tales como trietilamina (inferior) (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-alquil (inferior)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y trishidroxi metil amino metano; sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, y glutamato.

Además, también están incluidos en cada una de las fórmulas generales compuestos en una forma en la cual se añadió un solvato (por ejemplo, hidrato, etanolato, etc.) a los materiales de partida y el compuesto diana mostrado en cada uno de los esquemas de reacción. Los hidratos pueden ser mencionados como un solvato preferible.

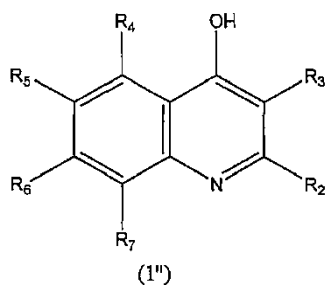
Cada uno de los compuestos diana obtenidos de acuerdo con los esquemas de reacción anteriores pueden ser aislados y purificados de la mezcla de reacción, por ejemplo, enfriando en primer lugar la mezcla de reacción, ejecutando un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción bruto, y sometiendo luego el producto de reacción bruto a un procedimiento usual de purificación tal como cromatografía en columna, recristalización, etc.

El compuesto representado por la Fórmula General (1) de acuerdo con la presente invención incluye de forma natural isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos, e isómeros similares.

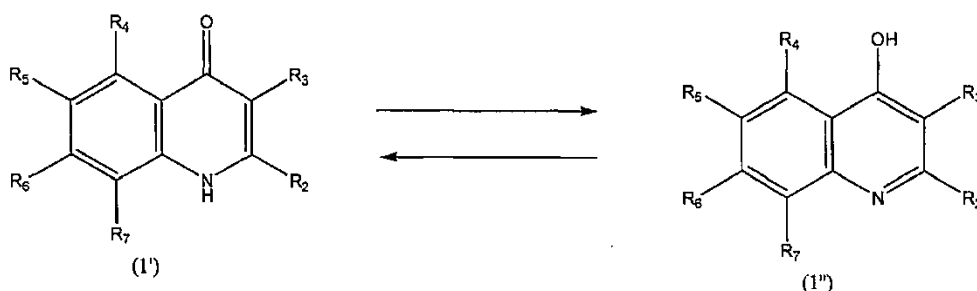
Los siguientes puntos deben ser resaltados con respecto al compuesto de la Fórmula General (1) mostrado más arriba. Específicamente, cuando R₁ de la Fórmula General (1) representa un átomo de hidrógeno, el compuesto incluye un tautómero del anillo de quinolona. Esto es, en el compuesto de quinolona de la Fórmula General (1), cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno (1'),



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente, el compuesto del tautómero puede ser representado por la fórmula (1''),



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente. Esto es, ambos compuestos representados por las fórmulas (1') y (1'') están en el estado de equilibrio tautomérico representado por la siguiente fórmula de balance.



5

en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definen anteriormente.

Dicha tautomería entre un compuesto de 4-quinolona y un compuesto de 4-hidroxiquinolina se conoce técnicamente, y es obvio para una persona experta en la técnica que ambos tautómeros descritos anteriormente están equilibrados y son mutuamente intercambiables.

10 Por lo tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (1) de la presente invención incluye de forma natural los tautómeros como se mencionan anteriormente.

En la memoria descriptiva, la fórmula constitucional de un compuesto de 4-quinolona se utiliza adecuadamente como una fórmula constitucional del objetivo o del material de partida, incluyendo compuestos de dichos tautómeros.

15 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos representados por la Fórmula (1), excepto que uno o más átomos se sustituyen por uno o más átomos que tienen masas atómicas o números de masa específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁸F, y ³⁶Cl. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, que incluyen los isótopos descritos anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, por ejemplo
 20 aquellos en los que se incorporan radioisótopos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ³H), y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) pueden generar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo una mayor semivida in vivo, o menores necesidades de dosis. Los compuestos
 25 isotópicamente marcados de la presente invención pueden ser en general preparados sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado, fácilmente disponible, por un reactivo no marcado isotópicamente de conformidad con el método descrito en los esquemas anteriores y/o en los Ejemplos más abajo.

30 El compuesto de la Fórmula General (1) y la sal del mismo se utilizan en la forma de preparaciones farmacéuticas generales. Las preparaciones se obtienen usando diluyentes o excipientes típicamente empleados tales como agentes de relleno, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, agentes tensoactivos, lubricantes, etc. La forma de dichas preparaciones farmacéuticas se puede seleccionar de conformidad con el propósito de la terapia. Los ejemplos típicos incluyen comprimidos, pastillas, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (disoluciones, suspensiones, etc.), y similares.

35 Para formar comprimidos, puede usarse cualquiera de diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen lactosa, azúcar blanca, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, disoluciones de glucosa, disoluciones de almidón, disoluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarina, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de

- 5 polioxietilen sorbitano, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros disgregantes; azúcar blanca, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de la disgregación; bases de amonio cuaternario, lauril sulfato de sodio y otros promotores de la absorción; glicerol, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes; etc. Adicionalmente, dichos comprimidos pueden ser recubiertos con materiales de recubrimiento típicos según se requiera, para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con película de recubrimiento, comprimidos de capa doble o múltiple, etc.
- 10 Para formar pastillas, pueden usarse cualquiera de los diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; laminarina, agar y otros disgregantes; etc.
- 15 Para formar supositorios, pueden usarse cualquiera de los diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.
- Pueden prepararse cápsulas mezclando el compuesto activo principal con los vehículos mencionados anteriormente para incluir el primero dentro de una cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, o similar.
- 20 Para formar una inyección, se esteriliza una disolución, suspensión o emulsión y se hace preferiblemente isotónica con la sangre. Para formar la inyección, puede emplearse cualquiera de los diluyentes ampliamente usados para tales formas en este campo. Los ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, alcohol étlico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, etc.
- 25 En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro de sodio, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una disolución isotónica, y puede contener solubilizantes, amortiguadores, agentes analgésicos, etc., típicos. Adicionalmente, si es necesario, la preparación farmacéutica puede contener agentes colorantes, conservantes, sabores, agentes edulcorantes, etc., y/u otras medicinas.
- 30 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (1) y la sal del mismo incluida en la preparación farmacéutica de la presente invención no está limitada, y puede seleccionarse adecuadamente entre un amplio intervalo. La proporción es en general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de la preparación farmacéutica.
- 35 La ruta de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada, y la preparación se administra por una ruta adecuada para la forma de la preparación, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y para la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente. Las inyecciones son administradas por vía intravenosa, individualmente o como mezcla con transfusiones de inyección típicas tales como disoluciones de glucosa, disoluciones de aminoácidos o similares, o individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, como se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.
- 40 La dosificación de la preparación farmacéutica de la invención se selecciona adecuadamente de conformidad con el método de uso, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. La cantidad de compuesto activo principal es usualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día. Adicionalmente, es deseable que la preparación farmacéutica en cada unidad de la forma de administración contenga el compuesto activo principal en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg.
- 45 El uso del compuesto de la presente invención en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas del receptor de la dopamina, inhibidores de la enzima del metabolismo de la dopamina, preparaciones promotoras de la velocidad de liberación de la dopamina, agentes anticolinérgicos centrales, y similares, puede alcanzar efectos tales como reducción de la dosificación, mejora de los efectos secundarios, eficacia terapéutica incrementada, etc., los cuales no se alcanzan mediante las terapias conocidas.
- Efecto ventajoso de la invención
- 50 Los compuestos de la invención protegen y mejoran la función mitocondrial, y/o protegen las neuronas y reparan la función neuronal, y por lo tanto son efectivos en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, y enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial.
- 55 Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad del príon, degeneración corticobasal, enfermedad difusa por cuerpos de

- Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelosa, atrofia corticocerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral y hemorragia cerebral) y/o disfunción o déficits neurológicos asociados con apoplejía cerebral.
- Los ejemplos de enfermedades inducidas por disfunción neurológica incluyen lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación, y de enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barré).
- Los ejemplos de enfermedades inducidas por deterioro de función mitocondrial incluyen síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglucósidos, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad de ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil mortal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplejia externa crónica progresiva (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodios mixtos, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble, e insuficiencia renal aguda.

Además, el compuesto de la invención es eficaz en la prevención o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades isquémicas del corazón (por ejemplo, infarto del miocardio y/o disfunción asociada, arritmia, angina de pecho, oclusión después de PTCA, etc.) y/o disfunción asociada, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, riñón poliquístico, enfermedad quística medular, necrosis cortical renal, nefrosclerosis maligna, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, bronquiectasia, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

El compuesto de la invención puede lograr efectos hasta ahora no alcanzados por terapias conocidas, tales como dosis reducida, efectos secundarios reducidos, y efectos terapéuticos potenciados, cuando se administra en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas de receptor de dopamina, inhibidores de la enzima del metabolismo de la dopamina, preparaciones promotoras de la velocidad de liberación de la dopamina, agentes anticolinérgicos centrales, inhibidores de colinesterasa, antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato glutamato, u otros agentes usados en terapia trombolítica, terapia de edema cerebral, terapia de protección del cerebro, terapia antitrombótica, y terapia de dilución del plasma sanguíneo.

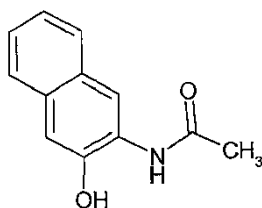
Algunos de los Compuestos (1) de la invención o sales de los mismos exhiben solubilidad notablemente alta en, por ejemplo, agua.

En particular, el Compuesto (1d) o una sal del mismo exhibe solubilidad notablemente alta en, por ejemplo, agua.

Descripción detallada de realizaciones

En lo sucesivo aquí, la presente invención se describe con más detalle con referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayos Farmacológicos.

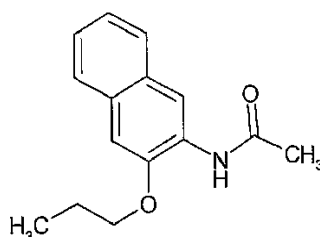
Ejemplo 1 de Referencia



Producción de N-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetamida

5 Una disolución de acetona (60 ml) de 3-amino-2-naftol (5,0 g, 31,4 mmoles) se añadió a una disolución acuosa (20 ml) de carbonato de sodio (4,77 g, 34,5 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo, y después se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2,27 ml, 32,0 mmoles) a la mezcla durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 3. La materia insoluble generada se separó, se lavó con agua, y después se secó, dando un polvo blanco de N-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetamida (4,9 g, rendimiento: 78%).

Ejemplo 2 de Referencia

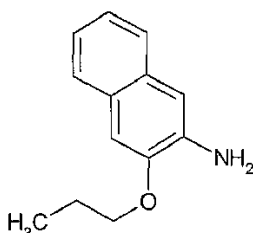


10

Producción de N-(3-propoxinaftalen-2-il)acetamida

15 Se suspendió N-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetamida (4,87 g, 24,2 mmoles) en acetonitrilo (50 ml). Se le añadieron una disolución de 1-yodopropano (4,52 g, 26,6 mmoles), acetonitrilo (40 ml) y carbonato de potasio (4,35 g, 31,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas, mientras se calienta a reflujo. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 20:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de N-(3-propoxinaftalen-2-il)acetamida (5,64 g, rendimiento: 96%).

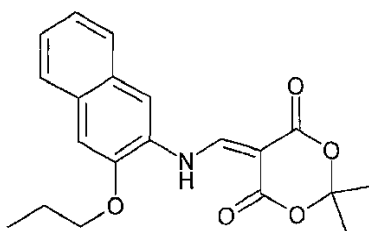
20 Ejemplo 3 de Referencia



Producción de 3-propoxinaftalen-2-ilamina

25 Se disolvió N-(3-propoxinaftalen-2-il)acetamida (2,5 g, 10,2 mmoles) en etanol (10 ml). Se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5,2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, mientras se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (12,5 ml) para ajustar su pH a 11, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de 3-propoxinaftalen-2-ilamina (2,05 g, rendimiento: 100%).

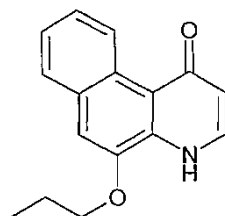
30 Ejemplo 4 de Referencia



Producción de 2,2-dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino)metileno][1.3]dioxano-4,6-diona

5 Se añadió ácido de Meldrum (2,59 g, 17,9 mmoles) a ortoformiato de metilo (16 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas, mientras se calienta a reflujo. Se le añadió 3-propoxinaftalen-2-ilamina (2,5 g, 12,4 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, mientras se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta sequedad a presión reducida para recristalizar el residuo en metanol, dando un polvo marrón pálido de 2,2-dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino)metileno][1.3]dioxano-4,6-diona (4,19 g, rendimiento: 95%).

Ejemplo 5 de Referencia

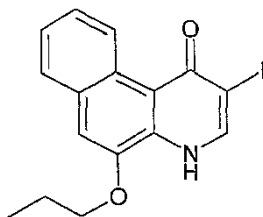


10

Producción de 5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

15 Se añadió 2,2-dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino) metileno][1.3]dioxano-4,6-diona (4,19 g, 11,7 mmoles) a éter difenílico (15 ml), y la mezcla se calentó con un calentador de manto y después se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 70:1 → 9:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo marrón oscuro de 5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (3,15 g, rendimiento: 61%).

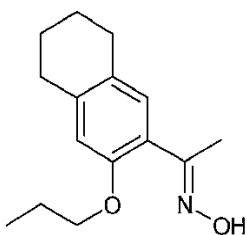
Ejemplo 6 de Referencia



Producción de 2-yodo-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

20 Se suspendió 5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (2,66 g, 10,5 mmoles) en DMF (20 ml). Se añadieron carbonato de potasio (1,63 g, 11,8 mmoles) y yodo (2,95 g, 11,6 mmoles) a la suspensión, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (9,14 g, 100 ml), seguido de agitación durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se agitó. 25 Subsiguientemente, la materia insoluble se recogió mediante filtración, y después el filtrado se separó. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se añadió a la materia insoluble recogida, seguido de purificación usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 20:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo marrón pálido de 2-yodo-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (3,48 g, rendimiento: 87%).

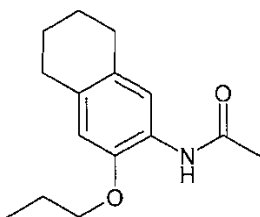
30 **Ejemplo 7 de Referencia**



Producción de oxima de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona

5 Se disolvió 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (8,88 g, 38,2 mmoles) en un disolvente mixto de cloroformo (20 ml) y metanol (80 ml). se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (4,05 g, 58,2 mmoles) y piridina (9,46 ml, 117 mmoles) a la disolución y se agitó durante 16 horas, mientras se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 2N (30 ml) y agua al residuo, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 5:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de oxima de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (8,87 g, rendimiento: 94%).

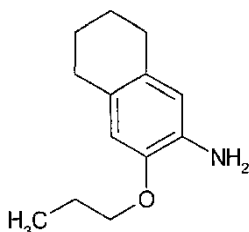
Ejemplo 8 de Referencia



Producción de *N*-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

15 Se añadió cloruro de indio (1,19 g, 5,39 mmoles) a una disolución de acetonitrilo (150 ml) de oxima de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (8,87 g, 35,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas, mientras se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 3:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de *N*-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (8,65 g, rendimiento: 98%).

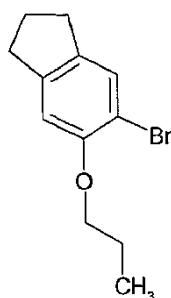
Ejemplo 9 de Referencia



25 Producción de 3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina

La 3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 3 de Referencia.

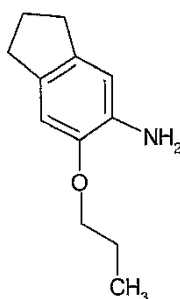
Ejemplo 10 de Referencia



Producción de 5-bromo-6-propoxiindano

El 5-bromo-6-propoxiindano se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 2 de Referencia.

Ejemplo 11 de Referencia



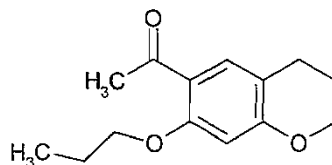
5

Producción de 6-propoxi-indan-5-ilamina

A una disolución toluénica (80 ml) de 5-bromo-6-propoxiindano (8,24 g, 32,2 mmoles) se añadieron una disolución toluénica (40 ml) de benzofenona imina (6,40 g, 35,3 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (742 mg, 0,8 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS, 936 mg, 1,6 mmoles), y carbonato de cesio (15,72 g, 48,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 47 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua y disolución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo generado se disolvió en éter dietílico (130 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 ml) a la disolución, seguido de agitación durante 2 horas. Una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (72 ml) se añadió a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 11, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo generado se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 90:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando una sustancia oleosa marrón pálido de 6-propoxi-indan-5-ilamina (1,02 g, rendimiento: 17%).

15
20

Ejemplo 12 de Referencia

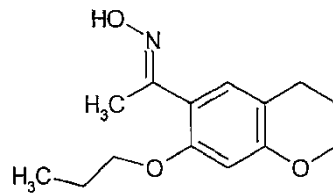


Producción de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona

Se disolvió 1-(7-hidroxicroman-6-il)etanona (3,0 g, 15,6 mmoles) en DMF (20 ml). Se le añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 686 mg, 1,1 equivalente en peso), mientras se enfriaba con hielo, y después se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-yodopropano (2,92 g, 1,1 equivalente en peso) a la mezcla y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 0:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona (4,2 g, rendimiento: cuantitativo).

25
30

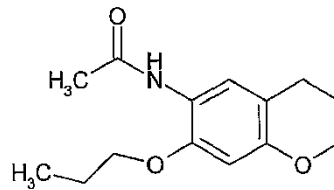
Ejemplo 13 de Referencia



Producción de oxima de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona

La oxima de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 7 de Referencia.

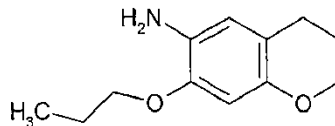
5 Ejemplo 14 de Referencia



Producción de N-(7-propoxicroman-6-il)acetamida

La N-(7-propoxicroman-6-il)acetamida se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 8 de Referencia.

Ejemplo 15 de Referencia

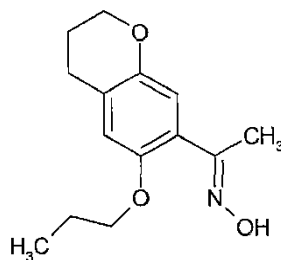


10

Producción de 7-propoxicroman-6-ilamina

La 7-propoxicroman-6-ilamina se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 3 de Referencia.

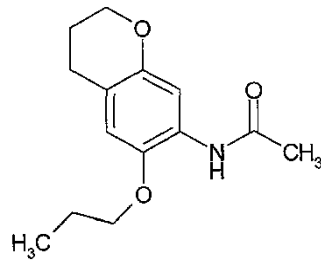
Ejemplo 16 de Referencia



15 Producción de oxima de 1-(6-propoxicroman-7-il)etanona

La oxima de 1-(6-propoxicroman-7-il)etanona se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 7 de Referencia.

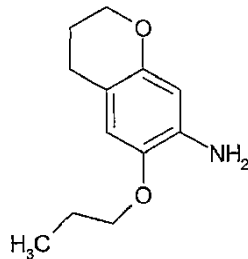
Ejemplo 17 de Referencia



Producción de N-(6-propoxicroman-7-il)acetamida

La N-(6-propoxicroman-7-il)acetamida se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 8 de Referencia.

Ejemplo 18 de Referencia

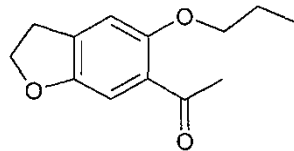


5

Producción de 6-propoxicroman-7-ilamina

La 6-propoxicroman-7-ilamina se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 3 de Referencia.

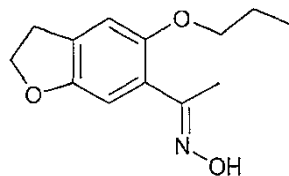
Ejemplo 19 de Referencia



10 Producción de 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona

La 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 12 de Referencia.

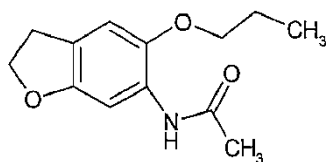
Ejemplo 20 de Referencia



15 Producción de oxima de 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona

La oxima de 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 7 de Referencia.

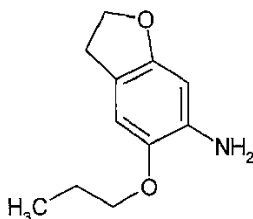
Ejemplo 21 de Referencia



Producción de *N*-(5-propoxi-2,3-dihidrobencofuran-6-il)acetamida

La *N*-(5-propoxi-2,3-dihidrobencofuran-6-il)acetamida se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 8 de Referencia.

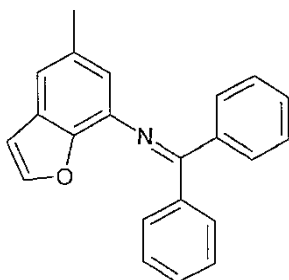
5 Ejemplo 22 de Referencia



Producción de 5-propoxi-2,3-dihidrobencofuran-6-ilamina

La 5-propoxi-2,3-dihidrobencofuran-6-ilamina se produjo de la misma manera como en el Ejemplo 3 de Referencia.

Ejemplo 23 de Referencia



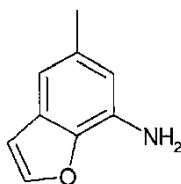
10

Producción de benzhidriliden(5-metilbencofuran-7-il)amina

15 A una disolución toluénica (100 ml) de 7-bromo-5-metilbencofurano (9,71 g, 46 mmoles) se añadieron una disolución toluénica (55 ml) de benzofenona imina (10,25 g, 56 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,1 g, 1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 2,2 g, 3,45 mmoles), y t-butóxido de sodio (3,1 g, 31 mmoles). La mezcla resultante se agitó entonces durante 4 horas, mientras se calienta a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadieron agua y disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 10:1). El disolvente se eliminó a presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla de benzhidriliden(5-metilbencofuran-7-il)amina (17,9 g, rendimiento: 81%).

20

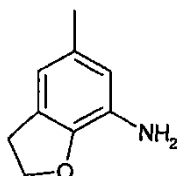
Ejemplo 24 de Referencia



Producción de 5-metilbencofuran-7-ilamina

5 Se disolvió benzhidriliden(5-metilbenzofuran-7-il)amina (17,9 g, 0,57 mmoles) en THF (150 ml). Se le añadió ácido clorhídrico 5N (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (40 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 50:1 → 10:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando una sustancia oleosa marrón oscura de 5-metilbenzofuran-7-ilamina (2,5 g, rendimiento: 30%).

Ejemplo 25 de Referencia



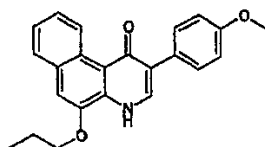
10

Producción de 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilamina

15 Se añadieron 5-metilbenzofuran-7-ilamina (1,3 g, 8,8 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (500 mg) a etanol (50 ml), seguido de conducción de reducción catalítica a temperatura ambiente a presión normal. El catalizador se eliminó por filtración mediante celita, y el filtrado obtenido se condensó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilamina (1,15 g, rendimiento: 87%).

Los ejemplos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones pueden considerarse como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia)



20

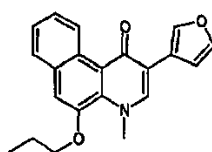
Producción de 2-(4-metoxifenil)-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

25 A una disolución bencénica (50 ml) que contiene 3-propoxinaftalen-2-ilamina (2,05 g, 10,18 mmoles) y α -(hidroximetil)-4-metoxifenilacetato de etilo (2,29 g, 10,3 mmoles) se añadieron 350 mg de Amberlyst 15 (Sigma-Aldrich). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 21 horas usando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, se filtró para eliminar la resina, y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter difenílico (2,2 ml) al residuo, y la mezcla se calentó entonces con un calentador de manto y se agitó durante 1,5 horas a reflujo. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se purificó directamente usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 → 60:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para recristalizar el residuo en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-metoxifenil)-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (1,55 g, rendimiento: 42%). Punto de fusión: 172-174°C

30

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 5ppm: 1,08 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,87-1,95 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,22 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,47-7,52 (3H, m), 7,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,83-7,87 (1H, m), 7,92 (1H, s), 10,24-10,28 (1H, m), 11,60 (1H, s a).

35 Ejemplo 3 (Ejemplo de Referencia)



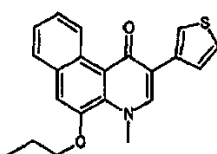
Producción de 2-furan-3-il-4-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

A una disolución de DMF (5 ml) de 2-furan-3-il-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (300 mg, 0,94 mmoles) se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 61 mg, 1,4 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añadió yoduro de metilo (181 mg, 1,27 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se sometió a separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 90:1 → 80:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para recristalizar el residuo en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo gris pálido de 2-furan-3-il-4-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (130 mg, rendimiento: 42%).

10 Punto de fusión: 165-167°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,83-1,92 (2H, m), 4,22 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,21 (3H, s), 7,07 (1H, s), 7,45-7,51 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,79-7,83 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,69 (1H, s), 10,34-10,38 (1H, m).

Ejemplo 7 (Ejemplo de Referencia)

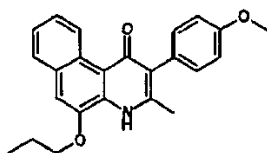


15 Producción de 4-metil-5-propoxi-2-tiofen-3-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 3 usando el material de partida apropiado. Polvo blanco

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,84-1,92 (2H, m), 4,22 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,29 (3H, s), 7,44-7,57 (4H, m), 7,70 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 8,38-8,40 (2H, s a), 10,30-10,34 (1H, m).

20 **Ejemplo 8 (Ejemplo de Referencia)**



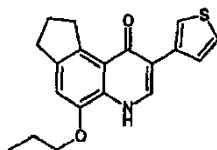
Producción de 2-(4-metoxifenil)-3-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

A una disolución bencénica (38 ml) que contiene 3-propoxinaftalen-2-ilamina (600 mg, 2,98 mmoles) y α-acetil-4-metoxifenilacetato de etilo (1,41 g, 5,96 mmoles) se añadieron 85 mg de Amberlyst 15 (Sigma-Aldrich). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas usando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró para eliminar la resina, y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter difenílico (2,8 ml) al residuo, y la mezcla se calentó entonces con un calentador de manto y se agitó durante 70 minutos a reflujo. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se purificó directamente usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 → 70:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa (800 mg, rendimiento: 72%). Se añadieron acetato de etilo y *n*-hexano a la sustancia oleosa así obtenida para cristalizar y después se recristalizó en acetato de etilo, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-metoxifenil)-3-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (290 mg).

Punto de fusión: 204-206°C

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,90-1,98 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,27 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,95 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,39-7,50 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=2,2 Hz, 6,5 Hz), 10,09-10,23 (1H, m), 10,79 (1H, s a).

Ejemplo 12 del Compuesto de referencia



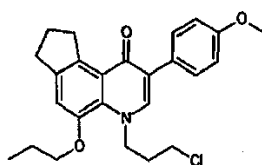
Producción de 5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

5 Polvo marrón pálido

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,76-1,87 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m), 2,85 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,30-3,55 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,21 (1H, s), 7,48-7,56 (2H, m), 8,21 (1H, d, J=6,2 Hz), 8,21-8,23 (1H, m), 11,28 (1H, d, J=5,8 Hz).

Ejemplo 17 (Ejemplo de Referencia)



10

Producción de 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

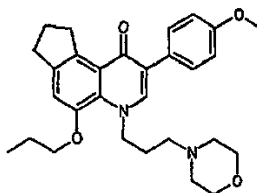
A una disolución de DMF (6 ml) de 8-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (1,26 g, 3,60 mmoles) se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 189 mg, 4,33 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1,70 g, 10,8 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se sometió entonces a separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces. Tras secarla sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 20:1 \rightarrow 12:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla de 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (365 mg, rendimiento: 92%).

15

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,07-1,23 (3H, m), 1,90-2,24 (6H, m), 2,91 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,45 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,67 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,83 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,71 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,92-7,04 (3H, m), 7,58-7,62 (3H, m).

Ejemplo 18 (Ejemplo de Referencia)



25

Producción de 8-(4-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

Una mezcla que contiene 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (700 mg, 1,64 mmoles), morfolina (165 mg, 1,90 mmoles), carbonato de potasio (341 mg, 2,47 mmoles), yoduro de sodio (295 mg, 1,97 mmoles) y dimetilformamida (3 ml) se agitó a 60°C durante 7 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 70:1 \rightarrow 50:1). El producto purificado se concentró a presión reducida para recristalizar el residuo en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo blanco de 8-(4-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (295 mg, rendimiento: 38%).

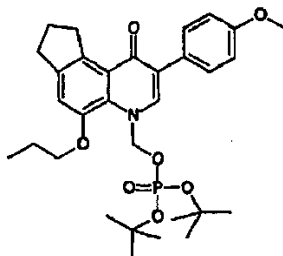
30

35

Punto de fusión: 135-137°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,75-1,85 (4H, m), 1,96 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,04-2,25 (6H, m), 2,83 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,38-3,41 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,55 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,90 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,28 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,93 (1H, s).

5 Ejemplo 23 (Ejemplo de Referencia)



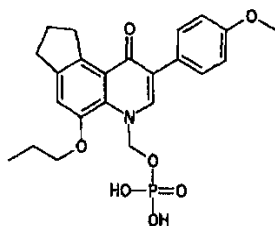
Producción de fosfato de 8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo y de di-terc-butilo

10 A una disolución de DMF (10 ml) de 8-(4-metoxifenil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (400 mg, 1,15 mmoles) y yoduro de sodio (343 mg, 2,29 mmoles) se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 74,9 mg, 1,72 mmoles), y la mezcla se agitó entonces durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió una disolución de DMF (20 ml) de fosfato de clorometilo y de di-terc-butilo (888 mg, 3,43 mmoles), y la mezcla se agitó entonces a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se le

15 añadió agua con hielo, y después la mezcla de reacción se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de líquidos de presión media (gel de sílice NH, *n*-hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando un polvo blanco de fosfato de 8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo y de di-terc-butilo (263 mg, rendimiento: 40%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,08-1,24 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,35 (18H, s), 1,88-2,26 (4H, m), 2,88-2,95 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,60-3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,82 (3H, s), 4,05-4,20 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,30-6,35 (2H, d, J=12,4 Hz), 6,90-6,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,57-7,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,76 (1H, s).

Ejemplo 24 (Ejemplo de Referencia)



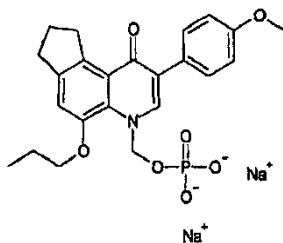
25 Producción de monofosfato de [8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo]

Una disolución diclorometánica (4 ml) de éster 8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetílico de di-terc-butilo (263 mg, 0,46 mmoles) se enfrió con hielo, se le añadieron ácido trifluoroacético (1,2 ml) y diclorometano (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0°C

30 durante 1 hora. Esta mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a sequedad a vacío, dando un polvo amarillo pálido de monofosfato de [8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo] (147 mg, rendimiento: 56%).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,01-1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,40 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,74 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,25-6,30 (2H, d, J=10,42 Hz), 6,92-6,95 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,59-7,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,76-7,79 (1H, d, J=5,9 Hz).

Ejemplo 25 (Ejemplo de Referencia)

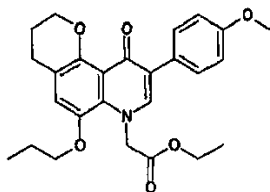


Producción de sal disódica del monofosfato de [8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-azaciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo]

5 Se suspendió monofosfato de [8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-azaciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo] (147 mg, 0,32 mmoles) en alcohol isopropílico (20 ml), y después se le añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,64 ml, 0,64 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. La materia insoluble generada se separó y se lavó con acetona y se secó, dando un polvo blanco de sal disódica del monofosfato de [8-(4-metoxifenil)-9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-azaciclopenta[a]naftalen-6-ilmetilo] (42 mg, rendimiento: 26%).

10 ¹H-RMN (D₂O) δppm: 0,91-0,98 (3H, t, J=7,8 Hz), 1,74-1,83 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,75-2,81 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,30-3,36 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,90-3,95 (2H, t, J=6,7 Hz), 5,94-5,99 (2H, d, J=9,5 Hz), 6,89-6,93 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,87-7,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplo 31 del Compuesto de referencia

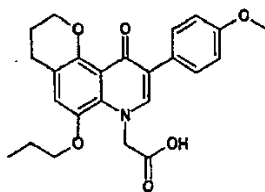


15 Producción de [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acetato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 80 mg, 2,0 mmoles) a una disolución de DMF (10 ml) de 3-(4-metoxifenil)-10-propoxi-1,6,7,8-tetrahidro-5-oxa-1-aza-fenantren-4-ona (600 mg, 1,64 mmoles), y la mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añadió bromoacetato de etilo (330 mg, 2,0 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de líquidos de presión media (gel de sílice NH, *n*-hexano:acetato de etilo = 100:0 → 0:100). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa incolora, [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acetato de etilo (700 mg, rendimiento: 95%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,00-1,20 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,25-1,28 (3H, t, J=6,0), 1,75-1,90 (2H, m), 2,02-2,43 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,86-3,88 (2H, m), 4,20-4,23 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,85-6,90 (2H, d, J=9,0), 7,24 (1H, s), 7,60-7,75 (2H, d, J=9,0).

Ejemplo 32 del Compuesto de referencia



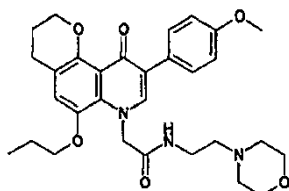
30 Producción de ácido [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acético

Una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (10 ml) se añadió a una disolución etanólica (30 ml) de [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acetato de etilo (700 mg, 1,55 mmoles) y se calentó durante 2 horas a reflujo. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Mientras el concentrado se enfría con hielo, se añadieron agua y ácido clorhídrico concentrado al residuo

para hacerlo ácido. Subsiguientemente, la materia insoluble formada se separó y se secó, dando un polvo amarillo de ácido [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acético (580 mg, rendimiento: 88%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94-1,00 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,74-1,82 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,77 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,21-4,25 (2H, t, J=4,8 Hz), 5,35 (2H, s), 6,96-7,00 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,56-7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,29 (1H, s).

Ejemplo 33 del Compuesto de referencia



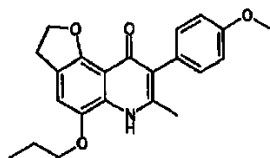
10 Producción de 2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

15 Se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (217 mg, 1,7 mmoles) a una disolución de DMF (10 ml) de ácido [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acético (580 mg, 1,39 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 790 mg, 2,1 mmoles) y trietilamina (5 ml). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo, dando un polvo marrón pálido de 2-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida (115 mg, rendimiento: 16%).

20 Punto de fusión: 201-203°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94-1,00 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,71-1,77 (2H, m), 1,91-1,93 (2H, m), 2,29-2,34 (4H, m), 2,72-2,75 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,25-3,29 (2H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,33-3,54 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,85-3,90 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,07-4,21 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,90-6,93 (3H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,80-7,82 (1H, m).

Ejemplo 48 del Compuesto de referencia



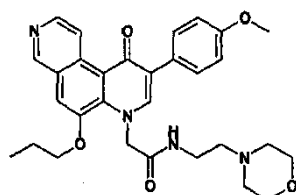
25 Producción de 8-(4-metoxifenil)-7-metil-5-propoxi-3,6-dihidro-2H-flo[2.3-f]quinolin-9-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 8 usando el material de partida apropiado. Polvo marrón pálido (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 216-218°C

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,97 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,76-1,84 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,21 (2H, t, J=8,9 Hz), 3,74 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,50 (2H, t, J=8,9 Hz), 6,90 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,25 (1H, s), 10,29 (1H, s a).

Ejemplo 69 del Compuesto de referencia



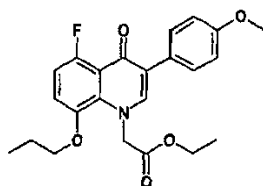
Producción de 2-[9-(4-metoxifenil)-10-oxo-6-propoxi-10H-[3,7]fenantrolin-7-il]-N-(2-morfolin-4-iletíl)acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 189-192°C

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00-1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,82-1,91 (2H, m), 2,82-3,22 (8H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,24-4,20 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,32 (2H, s), 7,00-7,03 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,69-7,72 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,20-8,30 (1H, m), 8,51-8,53 (1H, d, $J=6,2$ Hz) 9,29 (1H, s), 9,99-10,0 (1H, d, $J=6,2$ Hz).

Ejemplo 70

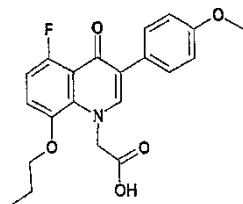


- 10 Producción de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato de etilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 31 usando el material de partida apropiado.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,96-1,02 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,28-1,24 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,94-4,00 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,22-4,21 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 5,32 (2H, s), 6,94-7,04 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,58-7,62 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 71

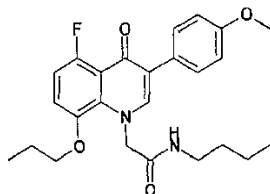


Producción de ácido [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acético

- 20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 32 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,97-1,03 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,72-1,87 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,95-4,00 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,94-7,03 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,59-7,62 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,02 (1H, s), 12,5-13,3 (1H, a).

Ejemplo 72



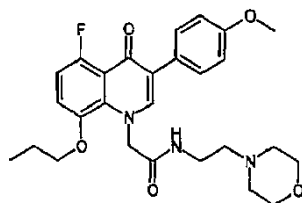
- 25 Producción de N-butil-2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo blanco

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,81-0,87 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 0,91-0,98 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,29-1,45 (4H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 3,02-3,09 (2H, c, 6,3 Hz), 3,76(3H, s), 3,90-3,95 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,56-7,60 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,97-8,01 (1H, t, $J=5,5$ Hz).

Ejemplo 73



5

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

A una disolución de DMF (2 ml) de ácido [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acético (800 mg, 2,07 mmoles) se añadieron secuencialmente una disolución de DMF (1 ml) de 4-(2-aminoetil)morfolina (273 mg), trietilamina (506 mg, 5,0 mmoles), fosforocianidato de dietilo (DEPC, 405 mg, 2,48 mmoles) y DMF (1 ml) mientras se enfriaba con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 \rightarrow 15:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida (789 mg, rendimiento: 77%).

10

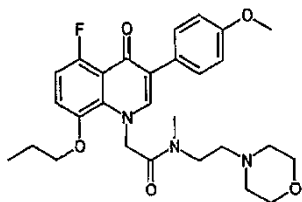
15

Punto de fusión: 139-141°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,95 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,71-1,80 (2H, m), 2,30-2,34 (6H, m), 3,28 (2H, c, $J=6,5$ Hz), 3,49-3,53 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,92-6,99 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,90-7,95 (2H, m).

20

Ejemplo 74



Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

Se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 61 mg, 1,4 mmoles) a una disolución de DMF (2 ml) de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida (580 mg, 1,16 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añadió yoduro de metilo (230 mg, 1,62 mmoles), y la mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 \rightarrow 15:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida (440 mg, rendimiento: 74%).

25

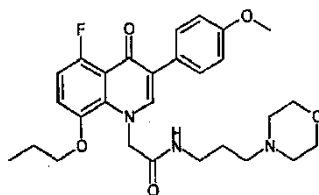
30

Punto de fusión: 218-220°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,64-1,72 (2H, m), 2,33-2,38 (4H, m), 2,43-2,50 (2H, m), 2,85 (1H, s), 2,99 (2H, s), 3,37 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,44-3,48 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,89 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,43 (2H, s), 6,89-6,97 (3H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,53-7,57 (2H, m), 7,83 (1H, s).

35

Ejemplo 75



Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)acetamida

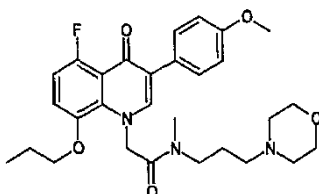
El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 73 usando el material de partida apropiado.

5 Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 117-119°C

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δppm: 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,52-1,57 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,21-2,29 (6H, m), 3,09 (2H, c, J=5,8 Hz), 3,49-3,54 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,22 (2H, s), 6,92-6,99 (3H, m), 7,28 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (1H, s), 8,00 (1H, t, J=5,4 Hz).

10 Ejemplo 76



Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)acetamida

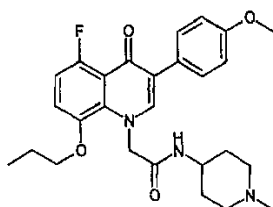
15 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 74 usando el material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 166-168°C

20 ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δppm: 0,92-0,98 (3H, m), 1,65-1,71 (4H, m), 2,21-2,36 (6H, m), 2,82 (1H, s), 2,98 (2H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 3,48-3,58 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,43-5,45 (2H, m), 6,90-6,98 (3H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,86 (1H, s).

Ejemplo 77



Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida

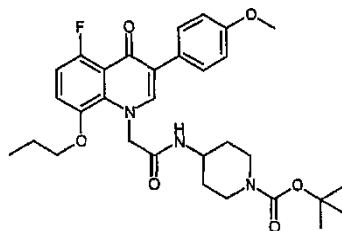
25 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 73 usando el material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 201-203°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,95 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 1,67-1,84 (4H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,69-2,73 (2H, m), 3,55-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,93 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,26 (1H, dd, $J=4,4$ Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J=7,3$ Hz).

Ejemplo 78

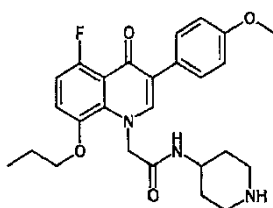


5 Producción de 4-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetilamino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 73 usando el material de partida apropiado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,03 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,31-1,38 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,80-1,86 (4H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,88-4,23 (5H, m), 4,94 (2H, s), 6,55 (1H, s a), 6,77-6,92 (4H, m), 7,31 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

Ejemplo 79



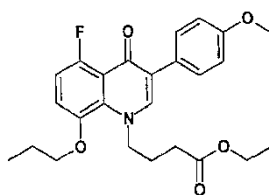
Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-piperidin-4-ilacetamida

15 Una disolución 4N de acetato de etilo-ácido clorhídrico (25 ml) se añadió a una disolución etanólica (12 ml) de 4-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetilamino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (820 mg, 1,44 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 28 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Tras añadir una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al residuo para ajustar el pH a 8, el residuo se lavó con acetato de etilo. Una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio se añadió a la capa acuosa para ajustar su pH a 11, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol-acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-piperidin-4-ilacetamida (185 mg, rendimiento: 27%).

Punto de fusión: 226-228°C

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,22-1,33 (2H, m), 1,62-1,81 (4H, m), 2,36-2,45 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,92 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,23 (2H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,26 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=7,5$ Hz).

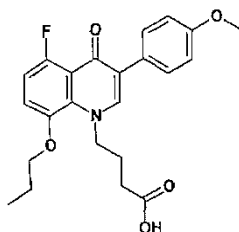
Ejemplo 80



30 Producción de 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butirato de etilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 31 usando los materiales de partida apropiados. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,00-1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,06-1,22 (3H, t, $J=7,23$), 1,80-2,02 (4H, m), 2,24-2,30 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,92-4,00 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,03-4,09 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,54-4,60 (2H, t, $J=6,87$ Hz), 6,93-7,04 (3H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,97 (1H, s).

5 Ejemplo 81

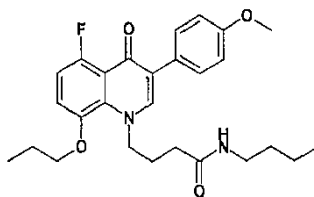


Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butírico

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 32 usando el material de partida apropiado.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,00-1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,78-2,00 (4H, m), 2,26-2,22 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,04-4,09 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,54-4,60 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,93-7,04 (3H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,60-7,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,97 (1H, s), 11,80-12,20 (1H, a).

Ejemplo 82

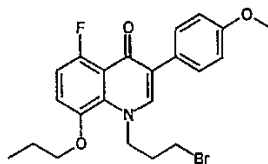


- 15 Producción de N-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butilamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando los materiales de partida apropiados. Amorfo amarillo

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,78-0,84 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 0,99-1,05 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,20-1,42 (4H, m), 1,75-2,01 (6H, m), 2,92-2,97 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,03-4,08 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,53-4,58 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,92-7,03 (3H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 7,93 (1H, s).

Ejemplo 83

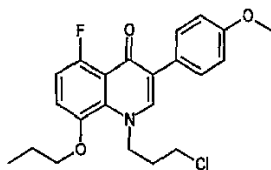


Producción de 1-(3-bromopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 25 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 17 usando los materiales de partida apropiados.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,22 (3H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,30-2,35 (2H, m), 3,33 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,96-4,05 (2H, m), 4,69 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,85-7,03 (4H, m), 7,59-7,64 (3H, m).

Ejemplo 84

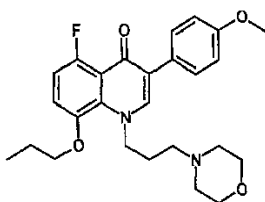


Producción de 1-(3-cloropropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 17 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,23 (3H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,22-2,27 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,96-4,05 (2H, m), 4,70 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,86-7,02 (4H, m), 7,59-7,64 (3H, m).

Ejemplo 85



Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

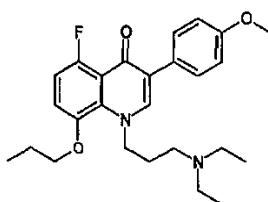
- 10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando el material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 130-132°C

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,73-1,87 (4H, m), 2,07-2,20 (6H, m), 3,36-3,39 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,56 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,21 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,98 (1H, s).

Ejemplo 86



Producción de 1-(3-dietilaminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

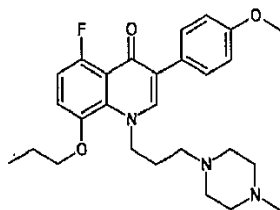
- 20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo blanco (éter dietílico)

Punto de fusión: 80-82°C

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,81 (6H, t, $J=7,0$ Hz), 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,75-1,87 (4H, m), 2,22-2,38 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,54 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,91-7,01 (3H, m), 7,23 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,59 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,96 (1H, s).

Ejemplo 87



Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

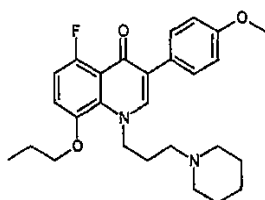
El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

5 Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 152-154°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,78-1,86 (4H, m), 1,96 (3H, s), 2,04-2,24 (10H, m), 3,75 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,55 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,90-7,01 (3H, m), 7,23 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,97 (1H, s).

10 Ejemplo 88



Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-(3-piperidin-1-ilpropil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

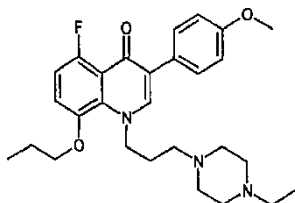
El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

15 Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 132-134°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,73-1,84 (4H, m), 2,02-2,20 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,53 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,89-7,00 (3H, m), 7,20 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,95 (1H, s).

20 Ejemplo 89



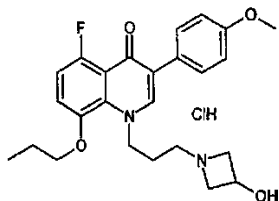
Producción de 1-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

25 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 147-149°C

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,80-1,00 (6H, m), 1,70-1,80 (4H, m), 2,00-2,20 (12H, m), 3,75 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,54-4,59 (2H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,98 (1H, s).

Ejemplo 90

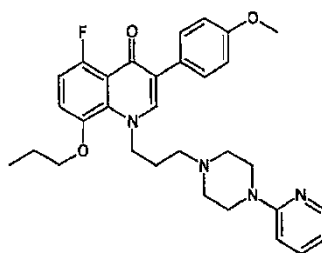
Producción de hidrocloreto de 5-fluoro-1-[3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)propil]-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 183-185°C

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,79-1,94 (4H, m), 3,08-3,24 (2H, m), 3,68-3,83 (5H, m), 4,05 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,29-4,43 (3H, m), 4,54-4,60 (2H, m), 6,23 (1H, s a), 6,92-7,04 (3H, m), 7,27 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,61 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,00 (1H, s), 10,30 (1H, s a).

Ejemplo 91

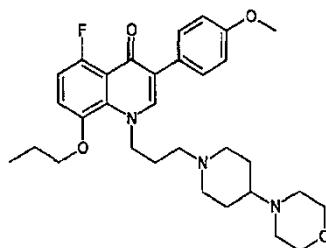
Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1-[3-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propil]-1H-quinolin-4-ona

- 15 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 123-125°C

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,79-1,89 (4H, m), 2,24-2,27 (6H, m), 3,20-3,30 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,60 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=5,0$ Hz, 6,9 Hz), 6,69 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,90-7,02 (3H, m), 7,23 (1H, dd, $J=4,4$ Hz, 9,0 Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 8,02-8,06 (2H, m).

Ejemplo 92

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(4-morfolín-4-ilpiperidín-1-il)propil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

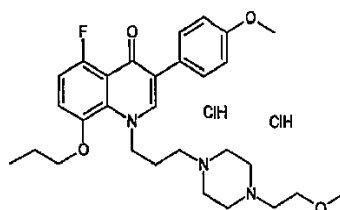
- 25 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 168-170°C

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,22-1,20 (2H, m), 1,50-1,55 (2H, m), 1,68-1,86 (6H, m), 1,90-2,21 (3H, m), 2,30-2,33 (4H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 3,48-3,51 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,56 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 6,90-7,01 (3H, m), 7,23 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,99 (1H, s).

Ejemplo 93



Producción de dihidrocloruro de 5-fluoro-1-{3-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]propil}-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

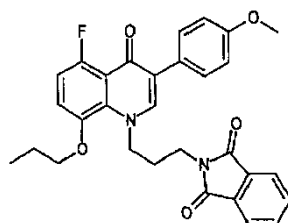
10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Polvo de color beige pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 184-186°C

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,01 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,81-1,89 (2H, m), 2,00-2,25 (2H, m), 2,80-2,97 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,20-3,40 (4H, m), 3,60-3,65 (8H, m), 3,75 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,60 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,91-7,04 (3H, m), 7,26 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,61 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 94

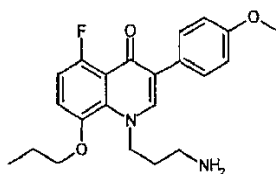


Producción de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}isoindol-1,3-diona

20 Se añadió hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 800 mg, 18,3 mmoles) a una disolución de DMF (25 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (5,0 g, 15,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *N*-bromopropilftalimida (4,48 g, 16,7 mmoles) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se le añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo, seguido de agitación durante 2 horas. La materia insoluble generada se separó, se lavó con agua, y después se secó, dando un polvo amarillo pálido de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}isoindol-1,3-diona (4,63 g, rendimiento: 59%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,74-1,83 (2H, m), 2,03 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,62 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,61 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 6,91-7,02 (3H, m), 7,25 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,78-7,86 (4H, m), 8,06 (1H, s).

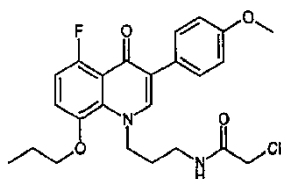
30 **Ejemplo 95**



Producción de 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se añadió hidrato de hidrazina (0,62 ml, 12,8 mmoles) a una disolución etanólica (60 ml) de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}isoindol-1,3-diona (2,0 g, 3,88 mmoles) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se añadió una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio al residuo así obtenido, y después la mezcla resultante se sometió a extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó secuencialmente con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo, 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1,4 g, rendimiento: 94%).

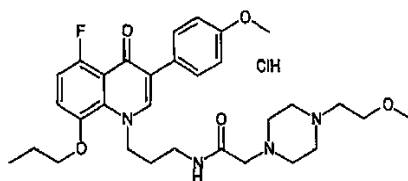
¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,09 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,23 (2H, s a), 1,84-1,95 (4H, m), 2,69 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,61 (2H, t, J=6,9 Hz), 6,83-7,02 (4H, m), 7,59-7,65 (3H, m).

Ejemplo 96

Producción de 2-cloro-N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}acetamida

Una disolución diclorometánica (6 ml) de 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (645 mg, 1,67 mmoles) se enfrió con hielo. Se añadieron trietilamina (253 mg, 2,5 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (207 mg, 1,83 mmoles) a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se condensó, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de 2-cloro-N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}acetamida (372 mg, rendimiento: 48%).

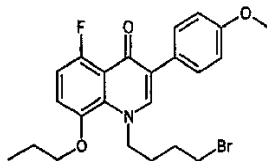
¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,20 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,86-2,09 (4H, m), 3,33 (2H, c, J=6,9 Hz), 3,83 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,04 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,56 (2H, t, J=6,9 Hz), 6,66 (1H, s a), 6,86-6,96 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,52 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo 97

Producción de hidrocloreuro de N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]acetamida

Se suspendió 2-cloro-N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}acetamida (370 mg, 0,8 mmoles) en acetonitrilo (12 ml). Se añadieron 1-(2-metoxietil)piperazina (138 mg, 0,96 mmoles), trietilamina (162 mg, 1,6 mmoles) y acetonitrilo (2 ml) a la suspensión, y se agitó a 70 hasta 80°C durante 6 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente entonces con agua, con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto lavado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió entonces en acetato de etilo (5 ml). Se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo (0,19 ml) y se agitó, y después la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo pálido de hidrocloreuro de N-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]acetamida (200 mg).

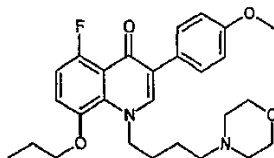
¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78-1,89 (4H, m), 2,50-3,00 (4H, m), 2,96-3,20 (8H, m), 3,25 (3H, s), 3,62-3,66 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 4,56 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,91-7,02 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,2 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,00 (1H, s), 8,07 (1H, s a).

Ejemplo 98

Producción de 1-(4-bromobutil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 17 usando los materiales de partida apropiados.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,06-1,23 (3H, m), 1,70-2,00 (6H, m), 3,39 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,53 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,86-7,03 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,57-7,63 (2H, m).

Ejemplo 99

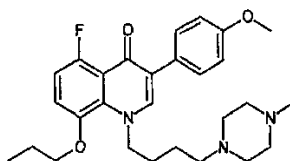
- 10 Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-ilbutil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando el material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 118-120°C

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,27-1,35 (2H, m), 1,62-1,82 (4H, m), 2,23-2,29 (6H, m), 3,44-3,47 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,49 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,89-6,99 (3H, m), 7,29 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,95 (1H, s).

Ejemplo 100

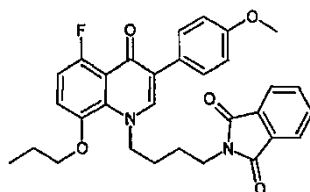
- 20 Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)butil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 18 usando los materiales de partida apropiados.

Amorfo amarillo pálido

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,27-1,32 (2H, m), 1,62-1,65 (2H, m), 1,79 (2H, c, $J=6,9$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,21-2,21 (10H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,49 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,21 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,96 (1H, s).

Ejemplo 101

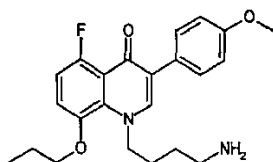


Producción de 2-{4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butil}isoindol-1,3-diona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 94 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,96 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,50-1,80 (6H, m), 3,57 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,49 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,2 Hz), 7,60 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,80-7,90 (4H, m), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 102

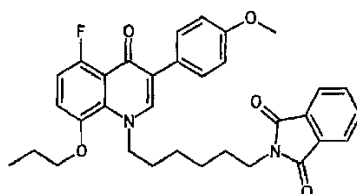


- 10 Producción de 1-(4-aminobutil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 95 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,36-1,60 (4H, m), 1,75-1,95 (4H, m), 2,69 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,50 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 6,83-7,02 (4H, m), 7,50 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

- 15 **Ejemplo 103**

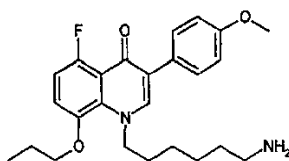


Producción de 2-{6-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]hexil}isoindol-1,3-diona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 94 usando el material de partida apropiado.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,20-1,77 (8H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 3,65 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,46 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 6,83-7,04 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,68-7,83 (4H, m).

Ejemplo 104

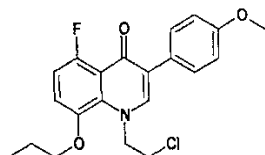


- 25 Producción de 1-(6-aminohexil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 95 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,30-1,80 (10H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,65 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,47 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 6,88-7,03 (4H, m), 7,50 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J=8,7$ Hz).

5 Ejemplo 105

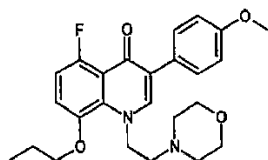


Producción de 1-(2-cloroetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 17 usando los materiales de partida apropiados.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,07-1,23 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,81-2,01 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,84-3,89 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,00-4,05 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,74-4,79 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,89-7,04 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,59-7,62 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

Ejemplo 106



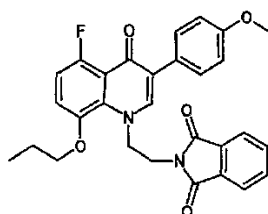
Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 15 Se añadieron potasio carbonato de (2,1 g, 15,2 mmoles) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,36 g, 7,31 mmoles) a una disolución (5 ml) de N-metil pirrolidona (NMP) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1,0 g, 3,05 mmoles) y después se agitó a 50 hasta 60°C durante 45 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 \rightarrow 30:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1,01 g, rendimiento: 75%).
- 20

Punto de fusión: 206-208°C

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,02 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,78-1,87 (2H, m), 2,33-2,36 (4H, m), 2,59 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 3,43-3,47 (4H, m), 3,77 (3H, s), 4,05 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,66 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 6,94-7,02 (3H, m), 7,25 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,95 (1H, s).

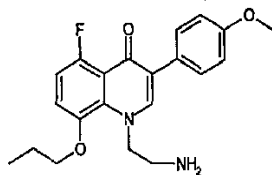
Ejemplo 107



Producción de 2-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}isoindol-1,3-diona

- 30 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 94 usando el material de partida apropiado.

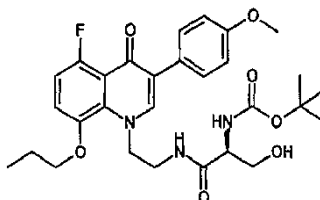
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,85-2,01 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,03-4,22 (4H, m), 4,84 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 6,84-6,89 (3H, m), 6,92-7,00 (1H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,68-7,79 (5H, m).

Ejemplo 108

Producción de 1-(2-aminoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 95 usando el material de partida apropiado.

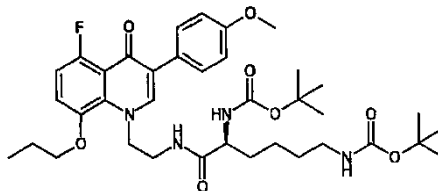
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,36 (2H, s a), 1,84-1,95 (2H, m), 3,20 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,54 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,84-7,02 (4H, m), 7,60-7,64 (3H, m).

Ejemplo 109

10 Producción de ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilcarbamoil}-2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo

Una disolución de DMF (0,5 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina (174 mg, 0,85 mmoles), trietilamina (198 mg, 1,96 mmoles), fosforocianidato de dietilo (DEPC, 176 mg, 0,97 mmoles) y DMF (0,5 ml) se añadieron secuencialmente a una disolución de DMF (1 ml) de 1-(2-aminoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (300 mg, 0,81 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. El producto lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1 \rightarrow 30:1). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un sólido amorfo blanco de ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilcarbamoil}-2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo (338 mg, rendimiento: 75%).

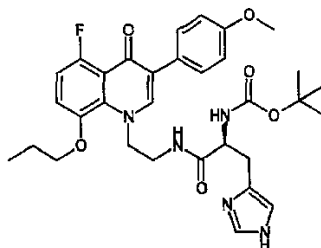
15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,09 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,87-1,95 (2H, m), 3,08 (1H, s a), 3,45-3,60 (3H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,99 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,34 (1H, s a), 4,64 (2H, s a), 5,87 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=8,9$ Hz, 11,7 Hz), 6,73 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,36 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,46 (1H, s), 8,26 (1H, s a).

Ejemplo 110

Producción de ((S)-5-terc-butoxicarbonilamino-5-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilcarbamoil}pentil)carbamato de terc-butilo

30 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

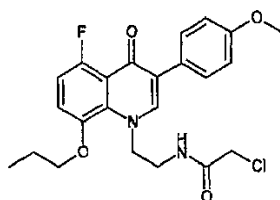
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,90-1,05 (4H, m), 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,37 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,48-1,60 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,91-4,24 (5H, m), 4,53 (1H, s a), 5,27-5,33 (1H, m), 5,75-5,78 (1H, m), 6,43-6,52 (1H, m), 6,84-6,90 (3H, m), 7,39-7,48 (3H, m), 8,09 (1H, s a).

Ejemplo 111

Producción de [(S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilcarbamoil}-2-(1H-imidazol-4-il)etil]carbamato de terc-butilo

- 5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

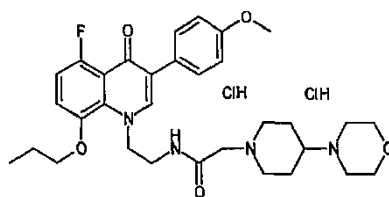
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,85-2,01 (2H, m), 2,72-2,90 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,77-3,86 (1H, m), 4,02 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,30-4,43 (2H, m), 4,82-4,88 (1H, m), 5,82 (1H, s a), 6,57 (1H, s), 6,72-6,84 (3H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,37-7,45 (3H, m), 8,05 (1H, s a).

10 Ejemplo 112

Producción de 2-cloro-*N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,90-1,98 (2H, m), 3,64-3,70 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,03 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,72-4,76 (2H, m), 6,51 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, 11,7 Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 8,54 (1H, s a).

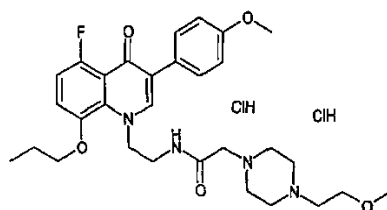
Ejemplo 113

- 20 Producción de dihidrocloruro de *N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-2-(4-morfolin-4-il)piperidin-1-il}acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 97 usando los materiales de partida apropiados.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,75-1,96 (7H, m), 2,50-2,80 (2H, m), 2,85-3,25 (10H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,95 (4H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,69 (2H, s a), 6,93-7,02 (3H, m), 7,25 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,2 Hz), 7,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,87 (1H, s), 8,69 (1H, s a).

Ejemplo 114

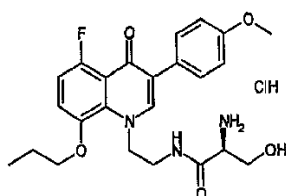


Producción de dihidrocloruro de N-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]acetamida

5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 97 usando los materiales de partida apropiados.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,76-1,85 (2H, m), 2,95-3,05 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 3,39-3,64 (10H, m), 3,75 (3H, s), 4,02 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,68 (2H, s a), 6,91-7,01 (3H, m), 7,23 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,2 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,86 (1H, s), 8,57 (1H, t, J=5,4 Hz).

Ejemplo 115

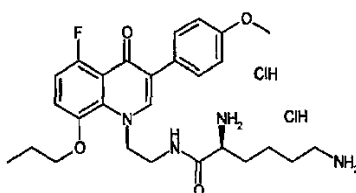


10 Producción de hidrocloreuro de (S)-2-amino-N-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-hidroxiopropionamida

15 Una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo (5 ml) se añadió a una disolución etanólica (5 ml) de ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}carbamoyl)-2-hidroxi-etil}carbamato de terc-butilo (330 mg, 0,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, que se lavó entonces con acetato de etilo. Una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (6 ml) se añadió a la capa acuosa para ajustar su pH a 11, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 \rightarrow 15:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y después se le añadió una disolución 4N cloruro de hidrógeno acetato de etilo (0,1 ml). La mezcla se agitó y se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se recristalizó en acetato de etilo, dando un polvo blanco de hidrocloreuro de (S)-2-amino-N-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-hidroxiopropionamida (145 mg, rendimiento: 50%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,76-1,88 (2H, m), 3,23-3,50 (5H, m), 3,75 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,53-4,73 (2H, m), 5,40-5,42 (1H, m), 6,91-7,03 (3H, m), 7,26 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 8,00 (2H, s a), 8,58 (1H, t, J=5,2 Hz).

Ejemplo 116

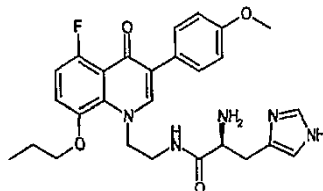


30 Producción de dihidrocloruro de {2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}amida del ácido (S)-2,6-diaminohexanoico

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 115 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,00-1,50 (6H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,57 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,32-3,44 (3H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,00-4,05 (2H, m), 4,53-4,82 (2H, m), 6,91-7,03 (3H, m), 7,24 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,2 Hz), 7,60 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,86 (1H, s), 8,61 (1H, s a).

Ejemplo 117

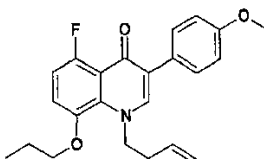


5 Producción de (S)-2-amino-*N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 115 usando el material de partida apropiado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,78-1,86 (2H, m), 2,26 (1H, dd, $J=9,3$ Hz, 14,5 Hz), 2,65 (1H, dd, $J=3,8$ Hz, 14,5 Hz), 3,26 (1H, dd, $J=3,8$ Hz, 9,3 Hz), 3,30-3,55 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,64 (2H, s a), 6,61 (1H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,22 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,48 (1H, s), 7,57 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,79 (1H, s), 8,23 (1H, s a).

Ejemplo 118

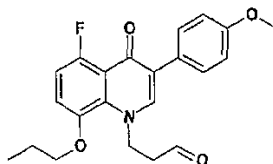


15 Producción de 1-but-3-enil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 3 usando los materiales de partida apropiados.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,09-1,25 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,82-2,03 (2H, m), 2,38-2,64 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,02-4,07 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,55-4,61 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,96-5,25 (2H, m), 5,60-5,89 (1H, m), 6,79-7,08 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,61-7,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

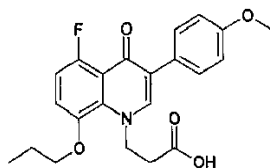
Ejemplo 119



Producción de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionaldehído

25 Se preparó una disolución de dioxano (30 ml)-agua (10 ml) de 1-but-3-enil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1,2 g, 3,15 mmoles). Se añadieron 2,6-lutidina (0,674 g, 6,29 mmoles), disolución de ácido ósmico 4% (1 ml) y peryodato de sodio (2,69 g, 12,6 mmoles) a la disolución, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, después la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto seco se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 100:0 \rightarrow 0:100). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionaldehído (1,0 g, rendimiento: 83%).

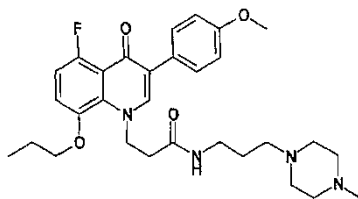
30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,20 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,75-1,94 (2H, m), 3,04-3,92 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,99-4,04 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,76-4,81 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,82-7,06 (4H, m), 7,49-7,68 (3H, m), 9,81 (1H, s).

Ejemplo 120

Producción de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propiónico

5 Se disolvió 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionaldehído (1,0 g, 2,61 mmoles) en agua (10 ml), alcohol terc-butílico (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se añadieron clorito de sodio (3,2 g, 35,4 mmoles), 2-metil-2-buteno (19,86 g, 283 mmoles) y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (2 g, 2,61 mmoles) a la disolución resultante, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y después se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto seco se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna
10 en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propiónico (710 mg, rendimiento: 68%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,96-1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,62-1,91 (2H, m), 2,75-2,80 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,76 (3H, s), 4,01-4,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,69-4,75 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,90-7,03 (3H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,03 (1H, s).

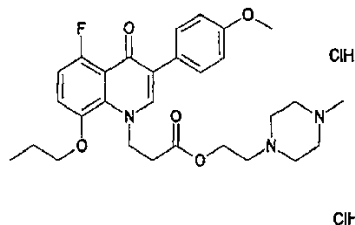
Ejemplo 121

Producción de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propionamida

20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando los materiales de partida apropiados.

Punto de fusión: 191-192°C

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,99-1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,25-1,50 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,20-2,45 (2H, m), 2,50-3,00 (15H, m), 3,78 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,75-5,00 (2H, m), 6,94-7,05 (3H, m), 7,26-7,40 (1H, m), 7,58-7,62 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,88-7,92 (2H, m).

Ejemplo 122

Producción de dihidrocloruro de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo

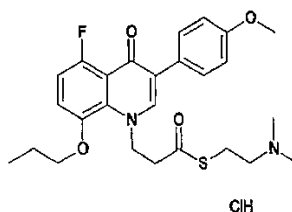
30 Se añadieron 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina (199 mg, 1,38 mmoles), dicitlohexilcarbodiimida (310 mg, 1,50 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (168 mg, 1,38 mmoles) a una disolución de DMF (10 ml) de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propiónico (500 mg, 1,25 mmoles) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó

con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto seco se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo → diclorometano:metanol = 10:1). El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se le añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo y se agitó. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de dihidrocloruro de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionato de 2-(4-metil piperazin-1-il)etilo (110 mg, rendimiento: 17%).

Punto de fusión: 150-152°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,99-1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,69-1,88 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,87-3,04 (2H, m), 3,20-3,60 (10H, m), 3,77 (3H, s), 4,01-4,21 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,27-4,44 (2H, m), 4,67-4,94 (2H, m), 6,76-7,09 (3H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,58-7,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 123



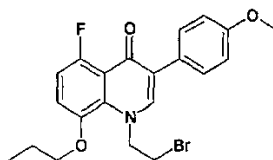
Producción de hidrocloreto de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]tiopropionato de S-(2-dimetilaminoetilo)

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 122 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 50-52°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,97-1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,65-1,88 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,93-3,20 (2H, m), 3,21-3,29 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,04-4,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,68-4,94 (2H, m), 6,90-7,06 (3H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,61-7,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,00 (1H, s), 10,41-10,92 (1H, a).

Ejemplo 124

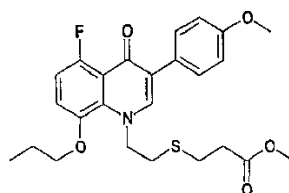


Producción de 1-(2-bromoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 17 usando los materiales de partida apropiados.

¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,09-1,25 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,82-2,03 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,01-4,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,79-4,85 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,88-7,06 (4H, m), 7,53 (1H, s), 7,58-7,63 (2H, m).

Ejemplo 125



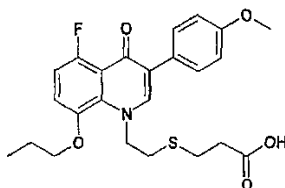
Producción de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilsulfanil}propionato de metilo

Se añadieron 1-(2-cloroetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (3,5 g, 8,98 mmoles), 3-mercaptopropionato de metilo (1,19 g, 9,88 mmoles), y yoduro de sodio (1,48 g, 9,88 mmoles) a DMF (30 ml) y se agitaron a 80°C durante 5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de

separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano). El producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilulfanil}propionato de metilo (3,2 g, rendimiento: 75%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,99-1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 2,65-2,80 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,70-2,76 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,88-2,93 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,56 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,03-4,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,68-4,74 (2H, t, J=6,9 Hz), 6,85-7,08 (3H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,52-7,67 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Ejemplo 126

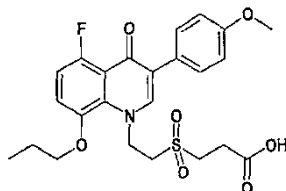


Producción de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilulfanil}propiónico

Se añadieron hidróxido de litio mono-hidratado (31 mg, 0,74 mmoles) y agua (5 ml) a una disolución de acetonitrilo (10 ml) de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilulfanil}propionato de metilo (175 mg, 0,37 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, y después se añadió ácido clorhídrico 2N a la capa acuosa para hacer la mezcla ácida. La materia insoluble generada se separó, se lavó con agua y después se secó, dando un polvo blanco de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilulfanil}propiónico (140 mg, rendimiento: 82%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,96-1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,70-1,90 (2H, m), 2,42-2,47 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,64-2,70 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,85-2,90 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,99-4,04 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,65-4,70 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,91-7,02 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 8,01 (1H, s), 11,35-12,84 (1H, a).

Ejemplo 127

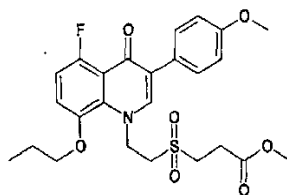


Producción de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil}propiónico

Se disolvió ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilulfanil}propiónico (2,26 g, 4,92 mmoles) en un disolvente mixto de diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, pureza: 70%, 2,55 g, 10,33 mmoles), y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió con hielo. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenosulfito de sodio (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 100:10). El producto purificado se concentró a presión reducida y se sometió a recristalización en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil}propiónico (2,2 g, rendimiento: 91%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,97-1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,73-1,96 (2H, m), 2,64-2,70 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,37-3,43 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,66-3,72 (2H, t, J= 6,7 Hz), 3,77 (3H, s), 4,05-4,21 (2H, t, J= 6,8 Hz), 4,94-4,99 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,93-7,06 (3H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 128

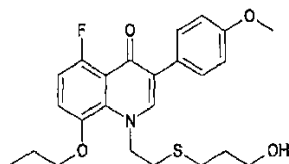


Producción de 3-[2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1H-quinolin-1-il]etanosulfonil]propionato de metilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 127 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,07-1,23 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,84-2,03 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,27-3,33 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,51-3,57 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,70 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,05-4,09 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,95-5,00 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 6,86-6,94 (3H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,66 (1H, s).

Ejemplo 129

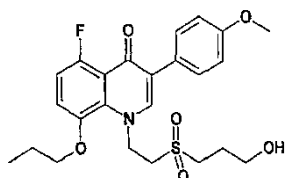


- 10 Producción de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxipropilsulfanil)etil]-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 125 usando el material de partida apropiado.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,07-1,23 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,05-4,09 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,62-4,80 (2H, m), 6,86-6,94 (3H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,66 (1H, s).

Ejemplo 130

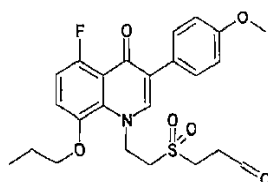


Producción de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)etil]-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 127 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,97-1,03 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,66-1,94 (4H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 3,56-3,71 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,03-4,24 (4H, m), 4,67-4,70 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 4,93-4,99 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,93-7,06 (3H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 131

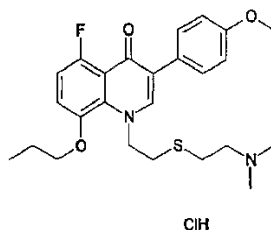


- 25 Producción de 3-[2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1H-quinolin-1-il]etanosulfonil]propionaldehído

Se añadió ácido O-yodóxibenzoico (IBX, 1,9 g, 6,78 mmoles) a una disolución de dimetilsulfóxido (DMSO) (3 ml) de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxiopropano-1-sulfonyl)etil]-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (2,7 g, 5,65 mmoles) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Subsiguientemente, la materia insoluble se separó por filtración, y después el filtrado se separó. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 2:1 → 0:1). El material purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo blanco de 3-[2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]jetanosulfonyl]propionaldehído (1,8 g, rendimiento: 67%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,97-1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,82-2,03 (2H, m), 2,80-3,01 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,03-4,09 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,90-5,20 (2H, m), 6,93-7,06 (3H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 8,01 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Ejemplo 132



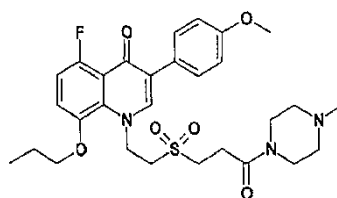
Producción de hidrocloreto de 1-[2-(2-dimetilaminoetilsulfanyl)etil]-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 125 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 93-95°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,99-1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,69-1,94 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,85-3,04 (4H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,03-4,08 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,64-4,87 (2H, m), 6,73-7,09 (3H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 7,63-7,67 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 10,62-11,04 (1H, a).

Ejemplo 133



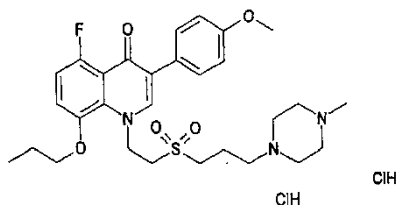
Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-[2-[3-(4-metil piperazin-1-il)-3-oxo-propano-1-sulfonyl]etil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando los materiales de partida apropiados.

Punto de fusión: 85-88°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,97-1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,96 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,29-2,45 (4H, m), 2,75-2,80 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,30-3,50 (6H, m), 3,65-3,70 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,05-4,21 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,95-5,00 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,91-7,06 (3H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,60-7,64 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 134



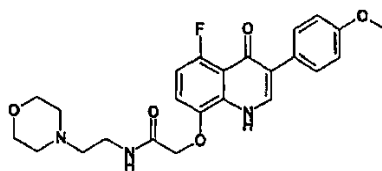
Producción de dihidrocloruro de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propano-1-sulfonyl]etil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

5 Se añadió *N*-metilpiperazina (0,455 mg, 4,54 mmoles) a una disolución metanólica (20 ml) de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonyl}propionaldehído (1,8 g, 3,79 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,238 g, 3,79 mmoles) y ácido acético (2 ml) a la mezcla resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, después la mezcla se sometió a extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo a una disolución de acetato de etilo del residuo. La materia insoluble generada de este modo se separó, dando un polvo amarillo de dihidrocloruro de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propano-1-sulfonyl]etil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (360 mg, rendimiento: 15%).

15 Punto de fusión: 72-74°C

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,98-1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,78-1,96 (2H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,00-3,75 (14H, m), 3,77 (3H, s), 4,06-4,22 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,98-5,03 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,94-7,07 (3H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,61-7,64 (2H, d, J=8, Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 139



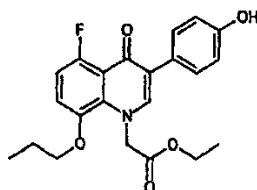
20 Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-iloxi]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 180-182°C

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 2,40-2,50 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 4,45 (2H, s), 3,28-3,54 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,80-4,21 (4H, m), 6,84-6,95 (3H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,20-8,50 (1H, m).

Ejemplo 146



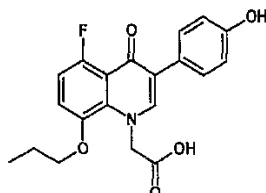
Producción de [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato de etilo

30 Se disolvió [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato de etilo (4,0 g, 9,6 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota una disolución 1M de tribromuro de boro diclorometano (35 ml, 35 mmoles) a la disolución a -10°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 15:1). El

producto purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo de [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato de etilo (2,7 g, rendimiento: 57%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,97 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,69-1,77 (2H, m), 3,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,24 (2H, c, J=7,2 Hz), 5,29 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,97 (1H, dd, J=9,0 Hz, 11,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Ejemplo 147

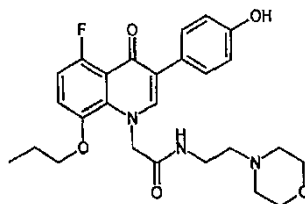


Producción de ácido [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acético

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 32 usando el material de partida apropiado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,98 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,73-1,82 (2H, m), 3,95 (2H, t, J=6,6 Hz), 5,21 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J=9,0 Hz, 11,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 9,40 (1H, s), 12,50 (1H, s a).

Ejemplo 148

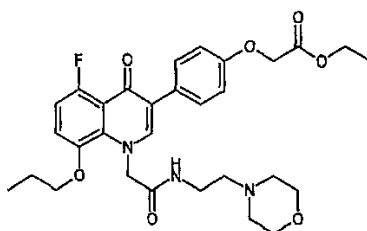


Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

Se añadieron 4-(2-aminoetil)morfolina (184 mg, 1,41 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC, 295 mg, 1,54 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 215 mg, 1,41 mmoles) a una disolución de DMF (7 ml) de ácido [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acético (500 mg, 1,34 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadieron agua y trietilamina a la mezcla de reacción para hacer la mezcla de reacción básica, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida (157 mg, rendimiento: 24%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,94 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,70-1,78 (2H, m), 2,29-2,33 (6H, m), 3,27 (2H, c, J=6,3 Hz), 3,44-3,52 (4H, m), 3,92 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,22 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,9 Hz, 11,6 Hz), 7,26 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,83 (1H, s), 7,91 (1H, t, J=5,4 Hz), 9,50 (1H, s).

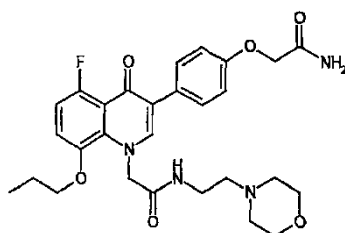
30 Ejemplo 149



Producción de (4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-iletílcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi)acetato de etilo

5 Se añadieron carbonato de potasio (129 mg, 0,93 mmoles) y bromoacetato de etilo (114 mg, 0,68 mmoles) a una disolución de DMF (4 ml) de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletíl)acetamida (300 mg, 0,62 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 87 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se sometió entonces a separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 20:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla pálida de [(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-iletílcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi)acetato de etilo (306 mg, rendimiento: 87%). ¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,30 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 2,30-2,43 (6H, m), 3,35 (2H, c, J=6,0 Hz), 3,48-3,52 (4H, m), 3,91 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,26 (2H, c, J=7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,76-6,96 (5H, m), 7,37 (1H, s), 7,51 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo 150

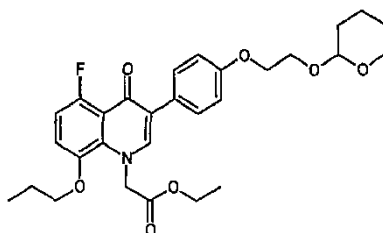


15 Producción de 2-(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi)acetamida

20 Se añadió (4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi)acetato de etilo (300 mg) a una disolución 7N de amoníaco-metanol (15 ml) y después se agitó a 70°C durante 43 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 9:1 → acetato de etilo:metanol = 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi)acetamida (100 mg, rendimiento: 35%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,72-1,81 (2H, m), 2,32-2,34 (6H, m), 3,28 (2H, c, J=6,5 Hz), 3,50-3,54 (4H, m), 3,94 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,43 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,92-7,00 (3H, m), 7,29 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,0 Hz), 7,39 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,91-7,93 (2H, s a).

Ejemplo 151

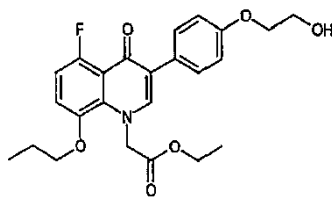


30 Producción de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-4H-quinolin-1-il)acetato de etilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 149 usando el material de partida apropiado.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,05 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,53-1,74 (6H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 3,95 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,03-4,08 (1H, m), 4,26-4,28 (4H, m), 4,72 (1H, s a), 5,20 (2H, s), 6,84-7,00 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,58 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo 152

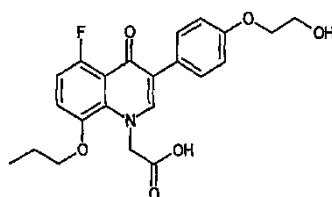


Producción de {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il}acetato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico 2N (6,3 ml) a una disolución etanólica (20 ml) de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-[4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil]-4H-quinolin-1-il)acetato de etilo (840 mg, 1,59 mmoles) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, seguido de separación. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 15:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla pálida de {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il}acetato de etilo (627 mg, rendimiento: 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,27 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,79-1,88 (3H, m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,08-4,22 (2H, m), 4,24 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 5,20 (2H, s), 6,84-7,00 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

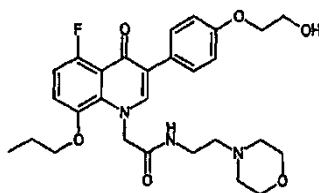
Ejemplo 153



15 Producción de ácido {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il}acético

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 32 usando el material de partida apropiado. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,98 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,71-1,85 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,93-4,02 (4H, m), 4,87 (1H, s a), 5,22 (2H, s), 6,93-7,02 (3H, m), 7,22 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,00 (1H, s), 12,50 (1H, s a).

20 **Ejemplo 154**

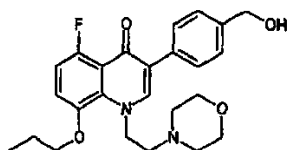


Producción de 2-{5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il}-*N*-(2-morfolin-4-iletil)acetamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 148 usando el material de partida apropiado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0,95 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,72-1,79 (2H, m), 2,30-2,40 (6H, m), 3,28 (2H, c, $J=5,9$ Hz), 3,50-3,53 (4H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 3,91-4,00 (4H, m), 4,91 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,92-6,98 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=4,4$ Hz, 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,90-7,93 (2H, s a).

Ejemplo 161

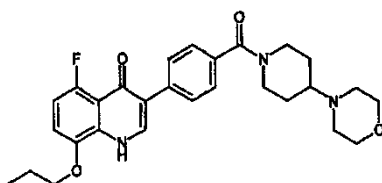


Producción de 5-fluoro-3-[4-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 106 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,01 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,74-1,86 (2H, m), 2,32-2,35 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=5, Hz), 3,51-3,54 (4H, m), 4,04 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,50 (2H, d, J=4,5 Hz), 4,66 (2H, d, J=5,4 Hz), 5,22 (1H, s a), 6,99 (1H, dd, J=8,9 Hz, 11,6 Hz), 7,22-7,33 (3H, m), 7,61 (2H, d, J=8,2)

Ejemplo 163 del Compuesto de referencia

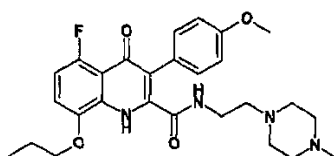


- 10 Producción de 5-fluoro-3-[4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 73 usando los materiales de partida apropiados.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,02 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,30-1,38 (2H, m), 1,75-1,89 (4H, m), 2,34-2,49 (4H, m), 2,79-3,02 (2H, m), 3,61-3,69 (6H, m), 4,08 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,42

- 15 **Ejemplo 170 (Ejemplo de Referencia)**

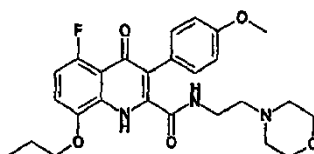


Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-carboxi-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amida

- 20 Se añadieron N-metilpiperazina (276 mg, 2,76 mmoles), yoduro de sodio (440 mg, 2,9 mmoles) y carbonato de potasio (572 mg, 4,14 mmoles) a una disolución de DMF (8 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-carboxi-(2-cloroetil)amida (600 mg, 1,38 mmoles), y se agitó toda la noche a 80°C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se le añadió agua, seguido de extracción usando cloroformo. La capa orgánica así obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó entonces usando cromatografía de líquidos de presión media (gel de sílice NH, diclorometano:metanol = 100:0 \rightarrow 10:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-carboxi-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amida (100 mg, rendimiento: 14%). Punto de fusión: 106-107°C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ ppm: 1,20-1,26 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,90-1,99 (2H, m), 2,21-2,80 (13H, m), 3,28-3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,08-4,24 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,25-6,50 (1H, s a), 6,79-7,05 (4H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 9,77-10,2 (1H, a).

Ejemplo 171



Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-carboxi-[2-(morfolin-4-il)etil]amida

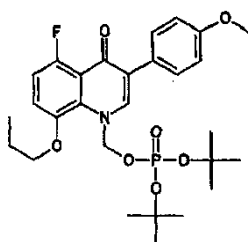
El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 170 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 111-112°C

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20-1,26 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,88-2,00 (2H, m), 2,27-2,25 (6H, m), 3,29-3,35 (2H, m), 3,54-3,58 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,08-4,24 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 6,35-6,50 (1H, m), 6,79-7,05 (4H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 9,96 (1H, s).

* Compuesto de referencia

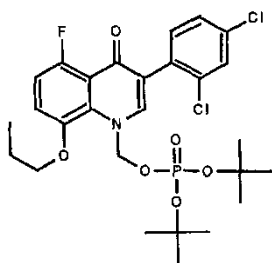
Ejemplo 188



- 10 Producción de fosfato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo
- El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,36 (18H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,32 (2H, d, $J=13,0$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,07 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,63 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,79 (1H, s).

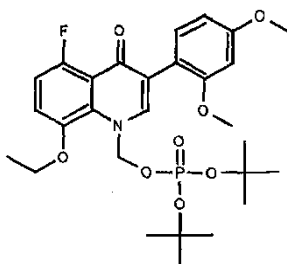
Ejemplo 189



- 20 Producción de fosfato de 3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo
- El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,37 (18H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 4,08 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,30 (2H, d, $J=12,6$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J=9,0, 10,7$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J=4,4, 9,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=2,2, 8,3$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,75 (1H, s).

Ejemplo 190

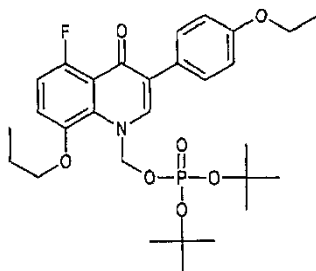


- 25 Producción de fosfato de 3-(2,4-dimetoxifenil)-8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,37 (18H, s), 1,54 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,28 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 6,28 (2H, d, $J=11,9$ Hz), 6,50-6,60 (2H, m), 6,93 (1H, dd, $J=9,0, 10,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,72 (1H, s).

Ejemplo 191

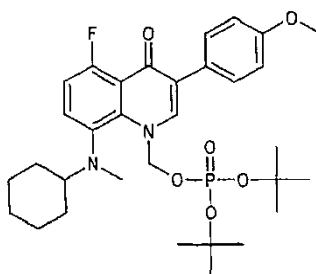


Producción de fosfato de 3-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,36 (18H, s), 1,42 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,85-2,05 (2H, m), 4,00-4,25 (4H, m), 6,32 (2H, d, $J=13,0$ Hz), 6,80-7,00 (3H, m), 7,08 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,61 (2H, t, $J=8,9$ Hz), 7,78 (1H, s).

Ejemplo 192

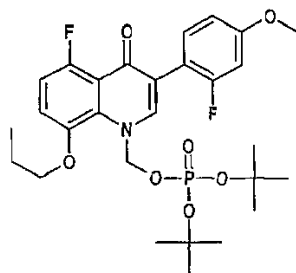


15 Producción de fosfato de 8-(ciclohexilmetilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,02-1,90 (28H, m), 2,50-2,75 (1H, m), 2,78 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,97 (1H, dd, $J=9,4, 10,7$ Hz), 6,80-7,05 (3H, m), 7,42 (1H, dd, $J=5,2, 8,8$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J=9,4, 12,2$ Hz), 7,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,71 (1H, s).

Ejemplo 193

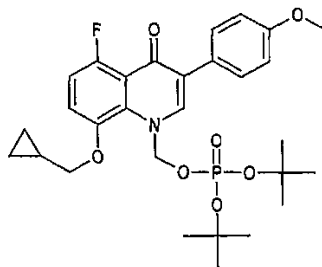


Producción de fosfato de 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,36 (18H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,30 (2H, d, $J=12,6$ Hz), 6,60-6,80 (2H, m), 6,96 (1H, dd, $J=9,0, 10,8$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,51 (1H, t, $J=8,4$ Hz), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 194

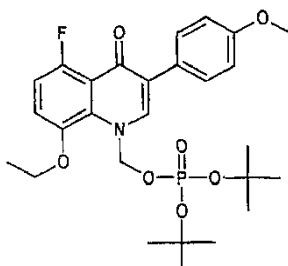


Producción de fosfato de 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,35-0,50 (2H, m), 0,60-0,75 (2H, m), 1,25-1,45 (19H, m), 3,83 (3H, s), 3,95 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 6,40 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,85-7,00 (3H, m), 7,04 (1H, dd, $J=4,6, 9,0$ Hz), 7,63 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 195

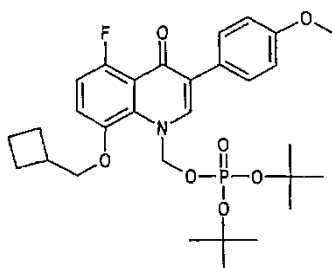


15 Producción de fosfato de 8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,36 (18H, s), 1,55 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,29 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 6,33 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,08 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,63 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,77 (1H, s).

20 **Ejemplo 196**

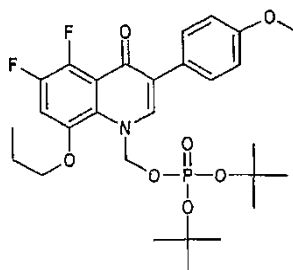


Producción de fosfato de 8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,36 (18H, s), 1,85-2,20 (4H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,07 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 6,30 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,07 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,63 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,79 (1H, s).

Ejemplo 197



5

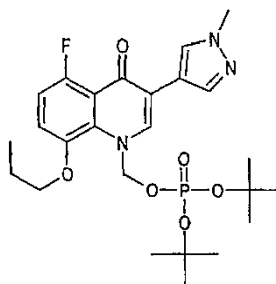
Producción de fosfato de 5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,36 (18H, s), 1,90-2,05 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,28 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,94 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J=6,8, 11,6$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,78 (1H, s).

10

Ejemplo 198



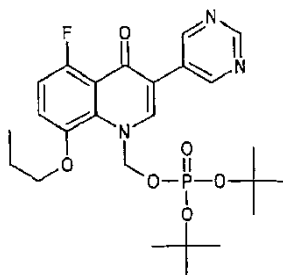
Producción de fosfato de 5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,37 (18H, s), 1,85-2,00 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,34 (2H, d, $J=13,2$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J=9,0, 11,2$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,81 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 199



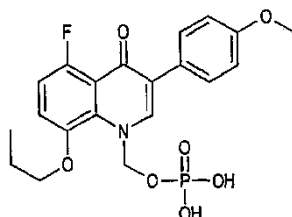
20

Producción de fosfato de 5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,36 (18H, s), 1,90-2,20 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,36 (2H, d, $J=13,8$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J=9,0, 10,9$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=4,5, 9,0$ Hz), 7,96 (1H, s), 9,08 (2H, s), 9,25 (1H, s).

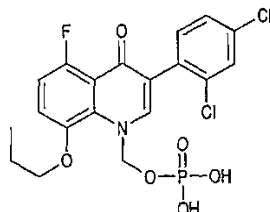
25

Ejemplo 200

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

5 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

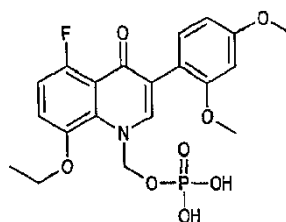
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,02 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75-1,90 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,26 (2H, d, J=11,2 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J=9,2, 11,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J=4,5, 9,2 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,00 (1H, s).

Ejemplo 201

10 Producción de monofosfato de [3-(2,4-dicloro-fenil)-5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80-1,95 (2H, m), 4,20 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,24 (2H, d, J= 11,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J=9,0, 11,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J=4,6, 9,0 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J= 2,2, 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,97 (1H, s).

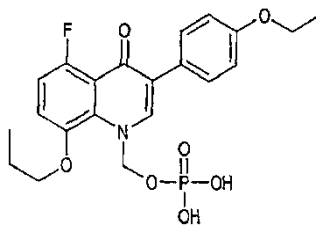
Ejemplo 202

Producción de monofosfato de [3-(2,4-dimetoxifenil)-8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz), 3,69 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,29 (2H, c, J=6,9 Hz), 6,20 (2H, d, J=9,7 Hz), 6,56 (1H, dd, J= 2,4, 8,2 Hz), 6,61 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J=9,0, 11,5 Hz), 7,26 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,35 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,80 (1H, s).

25 **Ejemplo 203**

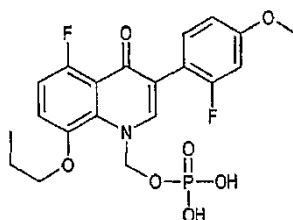


Producción de monofosfato de [3-(4-etoxifenil)-5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 4,00-4,25 (4H, m), 6,28 (2H, d, J= 11,2 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J=9,0, 11,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 204

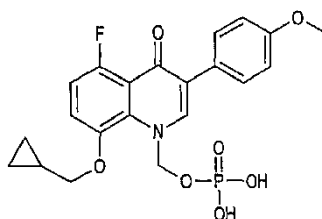


- 10 Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,09 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,24 (2H, d, J= 10,9 Hz), 6,75-7,00 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J=9,0, 11,4 Hz), 7,24-7,50 (2H, m), 7,95 (1H, s).

- 15 **Ejemplo 205**

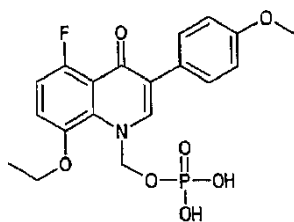


Producción de monofosfato de [8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 0,35-0,45 (2H, m), 0,55-0,70 (2H, m), 1,30-1,45 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,99 (2H, d, J=7,2 Hz), 6,36 (2H, d, J= 11,2 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J=9,0, 11,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 206

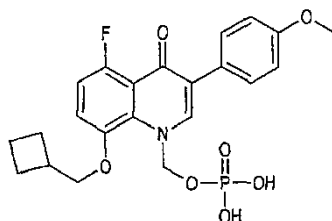


Producción de monofosfato de [8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz), 3,79 (3H, s), 4,29 (2H, c, J=6,9 Hz), 6,28 (2H, d, J= 10,8 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J=9,0, 11,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,03 (1H, s).

Ejemplo 207

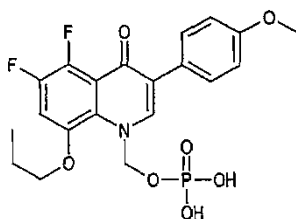


Producción de monofosfato de [8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

- 10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,60-2,20 (6H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,21 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,25 (2H, d, J= 11,5 Hz), 6,97 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J=9,0, 11,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,02 (1H, s).

- 15 **Ejemplo 208**

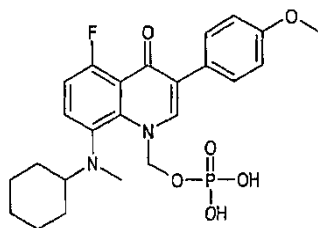


Producción de monofosfato de [5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,705-2,00 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,25 (2H, d, J= 11,5 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,50-7,70 (3H, m), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 209

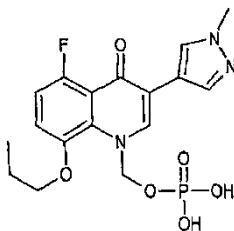


Producción de monofosfato de [8-(ciclohexilmetilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0,75-2,00 (10H, m), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,90-4,60 (1H, m), 5,85 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,48 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,00 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,6, 11,6 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,9 Hz), 8,26 (1H, dd, J=3,2, 8,6 Hz), 8,22 (1H, s).

Ejemplo 210

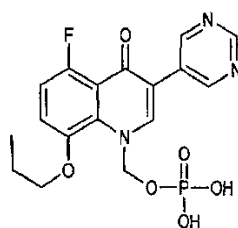


- 10 Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 3,80-4,25 (5H, m), 6,29 (2H, d, J= 10,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J=9,0, 11,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,87 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,32 (1H, s).

- 15 **Ejemplo 211**

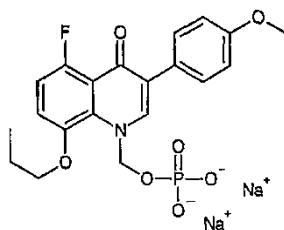


Producción de monofosfato de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-4H-quinolin-1-ilmetilo)

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 24 usando el material de partida apropiado.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,05 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 4,21 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,32 (2H, d, J= 12,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J=9,2, 11,4 Hz), 7,43 (1H, dd, J=4,5, 9,2 Hz), 8,39 (1H, s), 9,20 (2H, s), 9,23 (1H, s).

Ejemplo 212



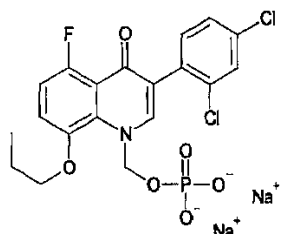
Producción de sal disódica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

5 Punto de fusión: 204-206°C

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,97 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,75-1,85 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,04 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 6,90-7,05 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J=4,6, 9,2$ Hz), 7,42 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,24 (1H, s).

Ejemplo 213



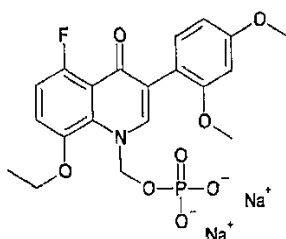
10 Producción de sal disódica del monofosfato de [3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

Punto de fusión: 208-210°C

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,96 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,75-1,95 (2H, m), 4,07 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,08 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J=9,2, 12,2$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J=4,7, 9,2$ Hz), 7,32-7,40 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 8,21 (1H, s).

Ejemplo 214



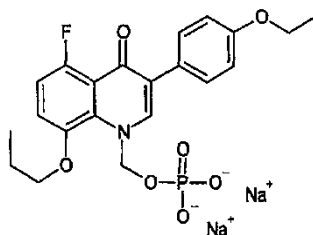
Producción de sal disódica del monofosfato de [3-(2,4-dimetoxifenil)-8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

20 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 1,40 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,26 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 6,03 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 6,55-6,65 (2H, m), 7,02 (1H, dd, $J=9,0, 12,3$ Hz), 7,27 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J=4,7, 9,0$ Hz), 8,09 (1H, s).

Ejemplo 215



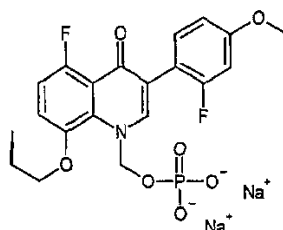
Producción de sal disódica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-etoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

5 Punto de fusión: 200-202°C

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,27 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,70-1,90 (2H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 6,03 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,90-7,05 (3H, m), 7,20 (1H, dd, $J=4,6, 9,2$ Hz), 7,40 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,25 (1H, s).

Ejemplo 216



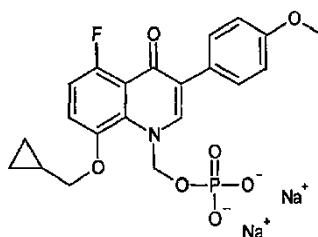
10 Producción de sal disódica del monofosfato de [5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 208-210°C

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,57 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,70-1,85 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,96 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 5,98 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95 (1H, dd, $J=8,4, 12,2$ Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 8,22 (1H, s).

Ejemplo 217



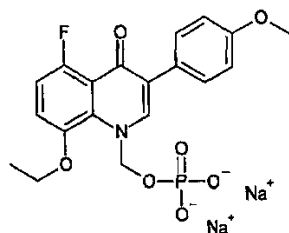
20 Producción de sal disódica del monofosfato de [8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 202-204°C

25 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,20-0,35 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m), 1,20-1,45 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,90 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 6,09 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 6,80-7,05 (3H, m), 7,21 (1H, dd, $J=4,7, 9,0$ Hz), 7,40 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,25 (1H, s).

Ejemplo 218



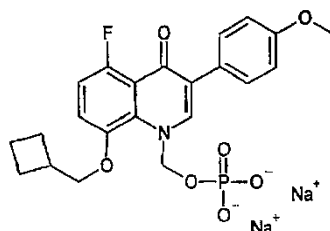
Producción de sal disódica del monofosfato de [8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

5 Punto de fusión: 206-208°C

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 1,38 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,20 (2H, c, $J=7,0$ Hz), 6,01 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,90-7,05 (3H, m), 7,29 (1H, dd, $J=4,6, 8,9$ Hz), 7,40 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,23 (1H, s).

Ejemplo 219



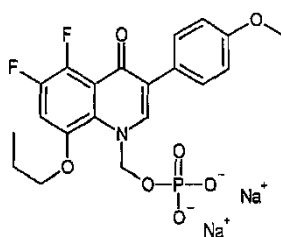
10 Producción de sal disódica del monofosfato de [8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 1,63-2,20 (6H, m), 2,75-3,00 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 5,99 (2H, d, $J=9,8$ Hz), 6,90-7,05 (3H, m), 7,27 (1H, dd, $J=4,7, 9,2$ Hz), 7,40 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,24 (1H, s).

Ejemplo 220



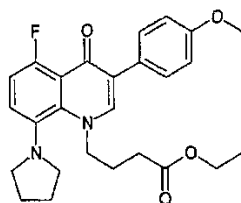
20 Producción de sal disódica del monofosfato de [5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-206°C

25 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,94 (3H, d, $J=7,5$ Hz), 1,70-1,95 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,02 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 6,90-7,50 (5H, m), 8,26 (1H, s).

Ejemplo 221

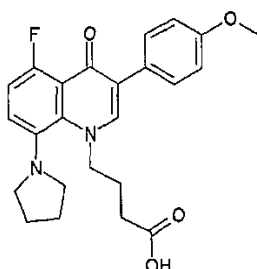


Producción de 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il]butirato de etilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 31 usando los materiales de partida apropiados.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,70-1,78 (2H, m), 1,91-2,25 (6H, m), 2,52-2,87 (2H, m), 3,24-3,44 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, c, $J=6,2$ Hz), 4,59-4,64 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 6,87-7,03 (3H, m), 7,24-7,37 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,55-7,73 (2H, m).

Ejemplo 225

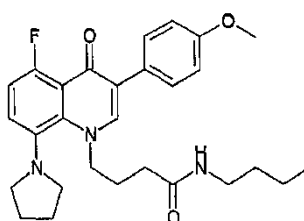


10 Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il]butírico

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 32 usando el material de partida apropiado.

- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,63-1,81 (2H, m), 1,87-2,24 (6H, m), 2,57-2,81 (2H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,61-4,66 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,84-7,01 (3H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m).

15 **Ejemplo 226**



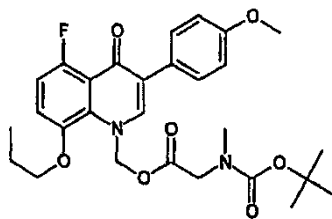
Producción de N-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il]butilamida

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 33 usando los materiales de partida apropiados.

20 Amorfo marrón

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,82-0,88 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,21-1,31 (4H, m), 1,74-1,77 (2H, m), 1,89-2,20 (2H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,04-3,22 (2H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,58-4,63 (2H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,61-7,67 (2H, m).

Ejemplo 229



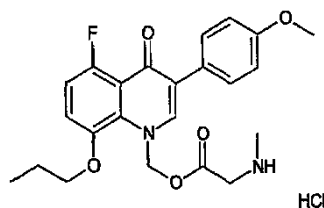
Producción de (terc-butoxicarbonilmetilamino)acetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

5 Se añadieron yoduro de sodio (1,4 g, 0,9 mmoles) e hidruro de sodio (base oleosa al 60%, 220 mg, 5,5 mmoles) a una disolución de DMF (15 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1,0 g, 3,0 mmoles), y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. se añadió (terc-butoxicarbonilmetilamino)acetato de clorometilo (2,52 g, 10,6 mmoles) a la mezcla de reacción mientras se enfriaba con hielo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una disolución acuosa de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y después la mezcla se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se

10 secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1). El material purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo pálido de (terc-butoxicarbonilmetilamino)acetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (290 mg, rendimiento: 18%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 100-1,25 (3H, m), 1,29-1,44 (9H, s), 1,85-2,00 (2H, m), 2,88-2,90 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,90-4,25 (4H, m), 6,46-6,51 (2H, s), 6,90-7,25 (4H, m), 7,59 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,74-7,79 (1H, s).

Ejemplo 230

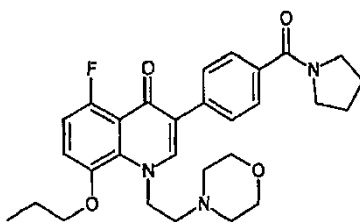


Producción de hidrocloreuro de metilaminoacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

20 Una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo (1 ml) se añadió a una disolución de acetato de etilo (2 ml) de (terc-butoxicarbonilmetilamino)acetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (100 mg, 0,19 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La materia insoluble depositada se recogió mediante filtración, se lavó con acetona, y después se secó, dando un polvo blanco de hidrocloreuro de metilaminoacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (78,3 mg, rendimiento: 88%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,03 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,45-2,60 (3H, m), 3,79 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,61 (2H, s), 6,99 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J=9,2, 11,5$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J=4,5, 9,2$ Hz), 7,60 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 8,27 (1H, s), 9,24 (2H, a).

Ejemplo 231

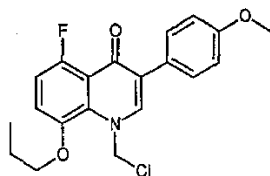


Producción de 5-fluoro-1-(2-morfolin-4-iletíl)-8-propoxi-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]-1H-quinolin-4-ona

30 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 106 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,77-1,88 (6H, m), 2,31-2,34 (4H, m), 2,58 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,37-3,44 (8H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,67 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, 11,6 Hz), 7,27 (1H, dd, $J=4,5$ Hz, 9,0 Hz), 7,52 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,72 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 232



5

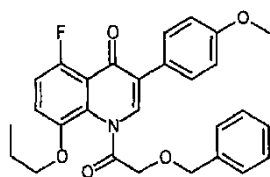
Producción de 1-clorometil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Una disolución 4N de cloruro de hidrógeno acetato de etilo (2 ml) se añadió a una disolución de acetato de etilo (3 ml) de fosfato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo y de di-terc-butilo (300 mg, 0,55 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble depositada se recogió mediante filtración y se secó, dando un polvo blanco de 1-clorometil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (18 mg, rendimiento: 92%).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,70-2,20 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,40 (2H, s), 6,90-7,05 (3H, m), 7,22 (1H, dd, $J=4,5$, 9,0 Hz), 7,51 (1H, s), 8,59 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

Ejemplo 233



15

Producción de 1-(2-benciloxiacetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

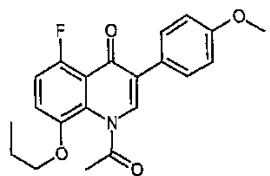
Se añadió cloruro de benciloxiacetilo (1,9 ml, 3 equivalentes en peso) a una disolución diclorometánica (50 ml) de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-quinolina (1,5 g, 3,4 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Una disolución acuosa de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 2:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, dando una sustancia oleosa incolora de 1-(2-benciloxiacetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (250 mg, rendimiento: 15%).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,70-1,90 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,95 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,38 (2H, s), 4,52 (2H, s), 6,94 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,95-7,40 (7H, m), 7,57 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,92 (1H, s).

25

Ejemplo 234



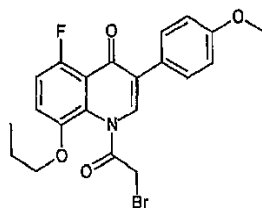
Producción de 1-acetil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 233 usando el material de partida apropiado.

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 6,95 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,00-7,25 (2H, m), 7,59 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 8,02 (1H, s).

Ejemplo 235

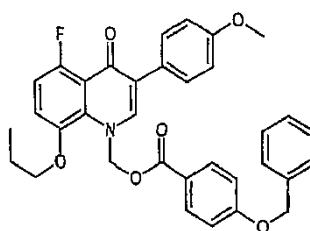


Producción de 1-(2-bromoacetyl)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 233 usando el material de partida apropiado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,95-1,25 (3H, m), 1,70-2,05 (2H, m), 3,80-4,20 (7H, m), 6,50-8,00 (7H, m).

Ejemplo 236

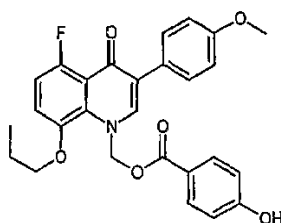


Producción de 4-benciloxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

10 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 229 usando el material de partida apropiado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,08 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,21 (2H, s), 6,62 (2H, s), 6,90-7,25 (6H, m), 7,30-7,45 (5H, m), 7,62 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,9$ Hz).

Ejemplo 237

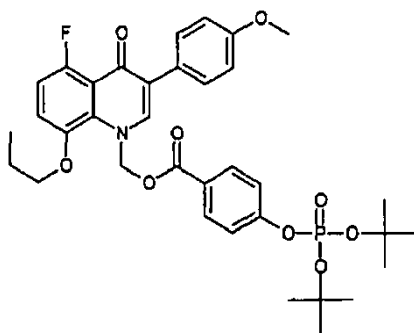


15 Producción de 4-hidroxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

20 Se añadió paladio al 10%/carbono (260 mg) a una disolución de THF (30 ml) y etanol (15 ml) de 4-benciloxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2,6 g, 4,6 mmoles). La mezcla se sometió a sustitución de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración por conducción usando Celite, y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 4-hidroxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2,22 g, rendimiento: cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,08 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,63 (2H, s), 6,42 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,90-7,00 (3H, m), 7,20 (1H, dd, $J=4,4, 9,0$ Hz), 7,22 (1H, a), 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,88 (1H, s).

25 **Ejemplo 238**

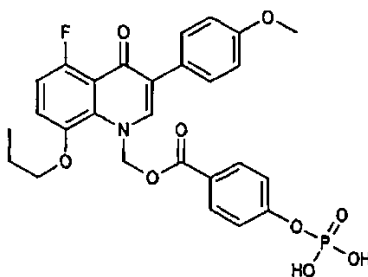


Producción de 4-(di-terc-butoxifosfonoxi)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

Se suspendió 4-hidroxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2,2 g, 4,6 mmoles) en acetona (50 ml). Se le añadieron tetrasol (420 mg) y fosforamido de diisopropilo y de di-terc-butilo (1,9 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se le añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (2,9 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y una disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo = 100:1 → 2:1). El material purificado se concentró hasta sequedad a presión reducida, dando un sólido amorfo blanco de 4-(di-terc-butoxifosfono)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2,51 g, rendimiento: 81%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,50 (18H, s), 1,80-2,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,08 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,63 (2H, s), 6,90-7,00 (3H, m), 7,20 (1H, dd, $J=4,4$, 9,0 Hz), 7,26 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,97 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

Ejemplo 239

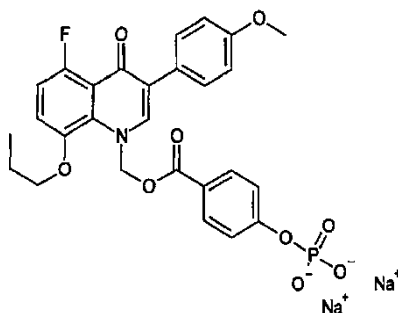


Producción de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución diclorometánica (10 ml) de 4-(di-terc-butoxifosfonoxi)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (500 mg) mientras se enfriaba con hielo, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida a una temperatura del baño no superior a 30°C. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (406,7 mg, rendimiento: 98%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,60-1,85 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,64 (2H, s), 6,98 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=9,2$, 11,5 Hz), 7,27 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J=4,4$, 9,2 Hz), 7,62 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,92 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,38 (1H, s).

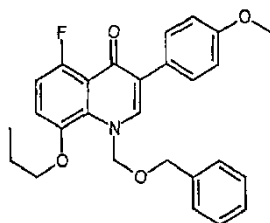
Ejemplo 240



Producción de sal disódica del 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

- 5 Se suspendió 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (397 mg) en alcohol isopropílico (10 ml) mientras se enfriaba con hielo. Se le añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1,5 ml), y la suspensión se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La materia insoluble depositada se recogió mediante filtración y se recristalizó en acetona-agua, dando un polvo blanco de sal disódica del 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (338,6 mg). Punto de fusión: 205-207°C
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,81 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,50-2,00 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,89 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,30 (2H, s), 6,68 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J=9,2, 12,2$ Hz), 7,05-7,20 (5H, m), 7,75 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,79 (1H, s).

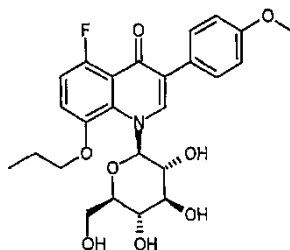
Ejemplo 241



Producción de 1-benciloximetil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 15 El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 229 usando el material de partida apropiado.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,75-2,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,44 (2H, s), 5,92 (2H, s), 6,90-7,40 (9H, m), 7,59 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,76 (1H, s).

Ejemplo 242



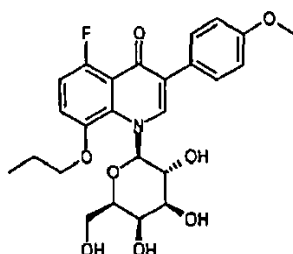
- 20 Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetiltetrahidro-piran-2-il)-1H-quinolin-4-ona

- 25 Se añadieron secuencialmente 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (17,0 g, 41,3 mmoles), bromuro de benciltri-*n*-butilamonio (1,3 g, 4,16 mmoles), carbonato de potasio (14,37 g, 104 mmoles) y agua (0,45 ml) en este orden a una disolución de cloroformo (90 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (6,75 g, 20,6 mmoles). Se añadió cloroformo (27 ml) a la mezcla de reacción resultante, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 39 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2N (80 ml) a la mezcla así obtenida mientras se enfriaba con hielo, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con una

disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 30:1 → 4:1). El producto purificado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml), y se le añadió una disolución acuosa (8,16 ml) de hidróxido de potasio (5,44 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 2N (20,4 ml) al residuo, y la extracción se llevó a cabo usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 → 20:1 → acetato de etilo:metanol = 30:1). El producto purificado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó entonces en acetato de etilo, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetiltetrahidropiran-2-il)-1H-quinolin-4-ona (0,38 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 3,24-3,41 (3H, m), 3,54-3,70 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,96-4,21 (2H, m), 4,69 (1H, t, J=5,5 Hz), 5,24-5,26 (2H, m), 5,33 (1H, d, J=5,4 Hz), 6,51 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,94-7,05 (3H, m), 7,29 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,2 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,99 (1H, s).

15 Ejemplo 243

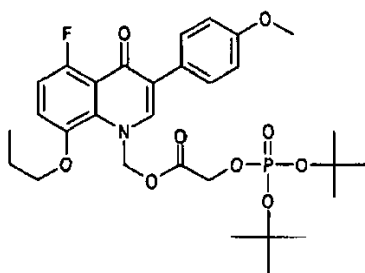


Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidropiran-2-il)-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 242 usando el material de partida apropiado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δppm: 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,81-1,89 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,57-3,58 (3H, m), 3,71-3,75 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,96-4,22 (2H, m), 4,67-4,76 (2H, m), 4,91 (1H, d, J=5,7 Hz), 5,27 (1H, d, J=5,4 Hz), 6,43 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,96-7,05 (3H, m), 7,28 (1H, dd, J=4,5 Hz, 9,2 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 244

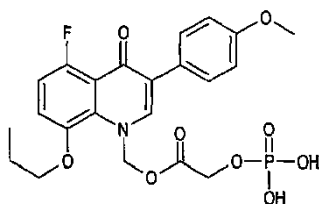


Producción de (di-terc-butoxifosfonooxi)acetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 23 usando los materiales de partida apropiados.

¹H-RMN (CDCl₃) δppm: 1,09 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,44 (18H, s), 1,80-2,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,53 (2H, d, J=8,9 Hz), 6,51 (2H, s), 6,90-7,00 (3H, m), 7,08 (1H, dd, J=4,5, 9,0 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,73 (1H, s).

Ejemplo 245

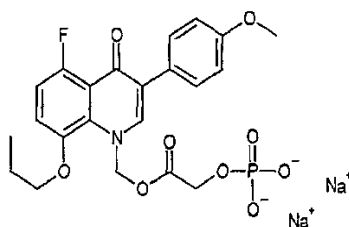


Producción de fosfonoxiacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 239 usando el material de partida apropiado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00 (3H, d, $J=7,4$ Hz), 1,65-1,90 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,45 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 6,49 (2H, s), 6,98 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=9,2$, 11,5 Hz), 7,36 (1H, dd, $J=4,4$, 9,2 Hz), 7,59 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 8,26 (1H, s).

Ejemplo 246



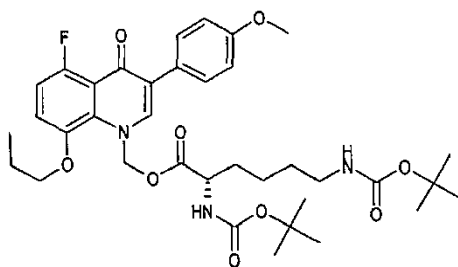
- 10 Producción de sal disódica del fosfonoxiacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 25 usando el material de partida apropiado.

Punto de fusión: 160-162°C

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,84 (3H, d, $J=7,4$ Hz), 1,55-1,70 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,86 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,25 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 6,26 (2H, s), 6,73 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J=9,2$, 12,2 Hz), 7,08 (1H, dd, $J=4,5$, 9,2 Hz), 7,28 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,78 (1H, s).

Ejemplo 247

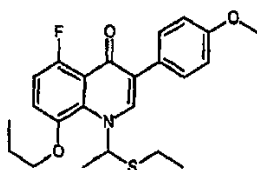


- 20 Producción de (S)-2,6-bis-terc-butoxicarbonilaminohexanoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 229 usando el material de partida apropiado.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,20 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,20-1,75 (24H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,85-3,20 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,07 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,25-4,30 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,00-5,25 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,90-7,05 (3H, m), 7,20 (1H, dd, $J=4,5$, 9,0 Hz), 7,59 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,74 (1H, s).

Ejemplo 248

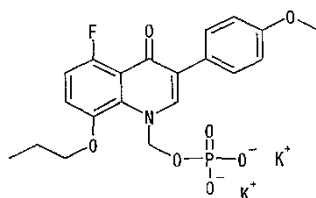


Producción de 1-(1-etilsulfaniletil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto anterior se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 229 usando los materiales de partida apropiados.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,79 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 1,90-2,00 (2H, m), 2,30 (1H, c, $J=7,3$ Hz), 2,33 (1H, c, $J=7,3$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,00 (1H, td, $J=6,7, 8,9$ Hz), 4,22 (1H, td, $J=6,7, 8,9$ Hz), 6,80-7,20 (5H, m), 7,66 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,29 (1H, s).

Ejemplo 252



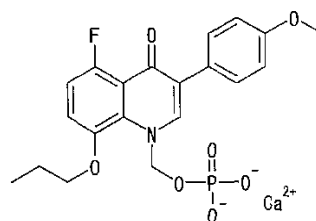
- 10 Producción de sal dipotásica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

Se suspendió monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (800 mg, 1,83 mmoles) en alcohol isopropílico (30 ml). Se le añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de potasio (3,66 ml, 3,66 mmoles) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La materia insoluble generada se recogió mediante filtración, se recristalizó en acetona-agua y después se secó, dando un polvo blanco de sal dipotásica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (445 mg, rendimiento: 47%).

Punto de fusión: $184-186^\circ\text{C}$

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 0,97 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 1,79-1,88 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,01 (2H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 6,05 (2H, d, $J=9,2\text{Hz}$), 6,93-7,01 (3H, m), 7,29 (1H, dd, $J=4,6, 9,2\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 8,26 (1H, s).

- 20 **Ejemplo 253**

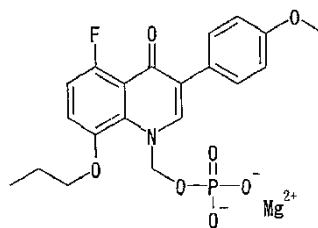


Producción de sal cálcica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

- 25 Se disolvió sal disódica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (800 mg, 1,66 mmoles) en agua (4 ml). se le añadió una disolución acuosa (1 ml) de cloruro de calcio (202 mg, 1,82 mmoles) a temperatura ambiente. El sólido depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con acetona, y después se secó, dando un polvo blanco de sal cálcica de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (690 mg, rendimiento: 87%). Punto de fusión: $255-258^\circ\text{C}$ (descomposición)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm: 0,79-0,89 (3H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,91-4,01 (2H, m), 6,09-6,26 (2H, m), 6,74-6,90 (3H, m), 7,09-7,25 (1H, m), 7,40-7,70 (2H, m), 8,32 (1H, s).

- 30 **Ejemplo 254**



Producción de sal magnésica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

Se suspendió sal disódica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (1,0 g, 2,07 mmoles) en metanol (10 ml). Se le añadió una disolución metanólica (4,3 ml) de cloruro de magnesio (198 mg, 2,08 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido depositado tras condensar se recogió mediante filtración, se lavó con agua y con acetona, y después se secó, dando un polvo blanco de sal magnésica del monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] (845 mg, rendimiento: 88%). Punto de fusión: 265-269°C (descomposición)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 80°C) δppm: 0,99 (3H, t, J=7,4Hz), 1,76-1,86 (2H, m), 3,64 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=6,5Hz), 6,09 (2H, d, J=10,4Hz), 6,80-6,98 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J=4,6, 8,6Hz), 7,58 (2H, d, J=8,7Hz), 8,00 (1H, s).

Ejemplo 1 de ensayo farmacológico

Evaluación de la mejora de la disfunción mitocondrial usando líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4- fenilpiridinio (MPP⁺)

En líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y en las cuales la actividad mitocondrial fue deteriorada por tratamiento con MPP⁺ (Bollimuntha S. et al., J Biol Chem, 280, 2132-2140 (2005) y Shang T. et al., J Biol Chem, 280, 34644-34653 (2005)), se evaluó la mejora de la disfunción mitocondrial en base a los valores de medida para la actividad de reducción de la oxidación mitocondrial usando colorante fluorescente Azul de Alamar tras la adición de los compuestos (Nakai M. et al, Exp Neurol, 179, 103-110 (2003)).

Las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y fueron cultivadas sobre Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contenía 10% de suero bovino fetal (DMEM que contenía 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomycin como antibióticos) a 37°C en presencia de 5% de dióxido de carbono. Las células fueron dispersadas sobre una placa negra de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina a una concentración de 3-6 x 10⁴ células/cm² (cantidad de medio: 100 µl/pocillo), y se cultivaron en el medio anterior durante dos días. Adicionalmente, el medio se cambió a DMEM que contenía un suplemento al 1% de N2 (N2-DMEM) o a un medio (100 µl/pocillo) en el cual se disolvió MPP⁺ 1,5 mM. Las células se cultivaron en el mismo durante 39 a 48 horas, y después se sometieron a un sistema de medida de la actividad de la reducción de la oxidación mitocondrial. Un compuesto de muestra que se había disuelto previamente en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyó con N2-DMEM, y se añadió en un volumen de 10 µl/pocillo 24 horas antes de la medida de la actividad (concentración final del compuesto: 0,01 a 1 µg/ml).

Después de eliminar el medio por succión, se añadió una disolución salina balanceada que contenía Azul de Alamar al 10% (cloruro de sodio 154 mM, cloruro de potasio 5,6 mM, cloruro de calcio 2,3 mM, cloruro de magnesio 1,0 mM, bicarbonato de sodio 3,6 mM, glucosa 5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,2) en un volumen de 100 µl/pocillo, y se hizo reaccionar en una incubadora a 37°C durante 1 hora. La intensidad de la fluorescencia fue detectada usando un detector de fluorescencia (un producto de Hamamatsu Photonics K.K., longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de medida 580 nm) para así medir la actividad de reducción de la oxidación mitocondrial.

La intensidad fluorescente del pocillo de las células cultivadas en un medio que contenía MPP⁺ y en cada uno de los compuestos de muestra se evaluó relativamente en base al 100% de intensidad fluorescente del pocillo de las células cultivadas en un medio que contenía DMSO solamente (concentración final: 0,1%). Cuando los grupos de células inducidas por MPP⁺ exhibían intensidad fluorescente mayor que los grupos de células cultivados en DMSO solo, se juzgó que el compuesto de ensayo tiene actividad mejorada de la disfunción mitocondrial.

[Tabla 1]

Evaluación de la mejora de la disfunción mitocondrial usando líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP ⁺)						
Compuesto de ensayo	Intensidad de la fluorescencia (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Concentración (µg/ml)	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
* Compuesto del ejemplo 7	51	66	71	78	80	75

* Compuesto del ejemplo 12	48	80	74	83	82	68
Compuesto del ejemplo 36	46	69	67	86	90	89
* Compuesto del ejemplo 48	46	60	81	92	93	80
* Compuesto del ejemplo 57	59	64	65	68	74	65
* Compuesto del ejemplo 69	48	78	64	68	67	65
* Compuesto del ejemplo 139	45	53	58	57	60	55
Compuesto del ejemplo 161	41	59	55	67	71	66
* Compuesto del ejemplo 163	43	61	61	63	60	63
* Compuesto del ejemplo 171	49	61	61	65	67	68
Compuesto del ejemplo 212	36	46	62	63	70	72
Compuesto del ejemplo 222	46	59	64	66	62	73
* compuesto de referencia						

Ensayo farmacológico 2

Evaluación de la actividad protectora neuronal dopaminérgica usando ratones C57BL/6 tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

- 5 Usando un ratón que tiene neuronas dopaminérgicas inducidas con MPTP (Chan P. et al., J Neurochem, 57,348-351 (1991)), se evaluó la actividad neuroprotectora de la dopamina en base a los contenidos de dopamina y los niveles de proteína de tirosina hidroxilasa (TH) y de transportador de dopamina (DAT) (es decir, proteínas marcadoras neuronales dopaminérgicas) en la región cerebral del cuerpo estriado del cerebro después de la administración del compuesto (Mori A. et al., Neurosci Res, 51, 265-274 (2005)). Se usó un ratón macho C57BL/6 (proporcionado por Japan Charles River Inc., 10 a 12 semanas) como animal de ensayo. Se disolvió MPTP en una disolución salina fisiológica de manera que la concentración fue 4 mg/ml, y luego se administró al ratón por vía subcutánea en un volumen de 10 ml/kg. El compuesto de ensayo se suspendió en una disolución al 5% (p/v) de goma arábica/sal fisiológica de manera que se pudo obtener un compuesto con una concentración de 1 mg/ml. Cada uno de los compuestos de ensayo o disolventes de los mismos fue administrado oralmente al ratón después de 30 minutos, 24 horas, y 48 horas de la administración de MPTP. El ratón fue decapitado después de 72 horas de la administración de MPTP, se retiró el cerebro, y se disecó cada lado del estriado.

El estriado izquierdo se usó como una muestra para detectar los niveles de proteína mediante análisis de transferencia Western. Cada tejido se homogeneizó en una disolución de sacarosa con amortiguador HEPES (0,32 M de sacarosa, 4 µg/ml de pepstatina, 5 µg/ml de aprotinina, 20 µg/ml de inhibidor de tripsina, 4 µg/ml de leupeptina, 0,2 mM de fluoruro de fenilmetanosulfonilo, 2 mM de ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), 2 mM de ácido etilenglicol bis (β aminoetil éter) tetraacético, 20 mM de HEPES, pH 7,2), y se evaluó para determinar la proteína usando un kit de ácido bicinonínico para ensayo de proteínas (proporcionado por Pierce Corporation). Cada muestra homogeneizada, que tiene una cantidad igual de proteína que se disolvió en disolución de amortiguador de muestra de Laemmli, se sometió a electroforesis a través de geles de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio. La proteína separada mediante electroforesis se transfirió eléctricamente a membranas de polifluoruro de vinilideno. Las membranas se hicieron reaccionar con anticuerpos primarios específicos para TH, DAT, y proteínas constitutivas, es decir, la subunidad α1 de Na⁺/K⁺-ATPasa y actina (Na⁺/K⁺-ATPasa, un producto de UpState Biotechnology Inc.; los otros son productos de Chemi-Con Corporation). Subsiguientemente, se fijó un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa de rábano picante (un producto de Amersham K.K.) para cada anticuerpo primario, y se detectó la quimioluminiscencia asociada con la actividad enzimática de peroxidasa usando película de rayos X. La densidad de la banda de proteína en la película se analizó usando un densitómetro (un producto de Bio-rad Laboratories Inc.) para obtener el valor de TH con respecto a Na⁺/K⁺-ATPasa, y el valor DAT con respecto a actina.

El estriado derecho, cuyo peso tisular se midió inmediatamente tras la disección, se usó como una muestra de análisis para determinar el contenido de dopamina. Cada tejido se homogeneizó en una disolución 0,1 N de ácido perclórico que contiene isoproterenol como sustancia patrón interna de la medida, usando un homogeneizador ultrasónico mientras se enfriaba con hielo. El sobrenadante obtenido a partir de 20.000 g de homogenado que se había centrifugado a 4°C durante 15 minutos se sometió a una cromatografía de líquidos de altas prestaciones con una columna de fase inversa (un producto de Eicom Corporation). Se hizo pasar una fase móvil de 15% de metanol

y disolución amortiguadora de ácido cítrico 0,1 M/acetato de sodio 0,1 M (que contiene 190 mg/l de 1-octanosulfonato de sodio, 5 mg/l de EDTA, pH 3,5) a un caudal de 0,5 ml/min., y el pico de dopamina de cada muestra se detectó usando un detector electroquímico (voltaje aplicado +750 mV frente a Ag/AgCl, un producto de Eicom Corporation). Con referencia al pico de dopamina identificado, se calculó el contenido de dopamina por peso tisular en cada muestra usando software de análisis (un producto de Gilson Inc.). En ambos análisis, el valor de la muestra derivada de los ratones inducidos con MPTP en los que solamente se administró el compuesto o el disolvente, se expresó con respecto al valor de la muestra derivada del ratón sin tratamiento con MPTP (100%). Los valores se analizaron estadísticamente usando un sistema de análisis estadístico no clínico. Los valores de la probabilidad de la significancia $< 0,05$ se definieron como estadísticamente significativos. En los ratones inducidos con MPTP, cuando el grupo de fármaco de ensayo mostró un incremento en el nivel de proteína en comparación con el grupo de disolvente, y se observó una diferencia significativa entre estos grupos en el ensayo de la t, se juzgó que el fármaco de ensayo tiene actividad neuroprotectora de la dopamina.

Ejemplo 3 de ensayo farmacológico

Evaluación de la acción neuroprotectora en modelo de oclusión-reperusión de la arteria cerebral media de rata

La acción neuroprotectora de un compuesto experimental se evaluó en un modelo de apoplejía de rata de oclusión-reperusión de la arteria cerebral media (MCA) [Koizumi J. et al., *Jpn J Stroke*, 8, 1-8 (1986)] usando como índice el volumen de infarto cerebral [Kitagawa H. et al., *Neurol Res*, 24, 317-323 (2002)].

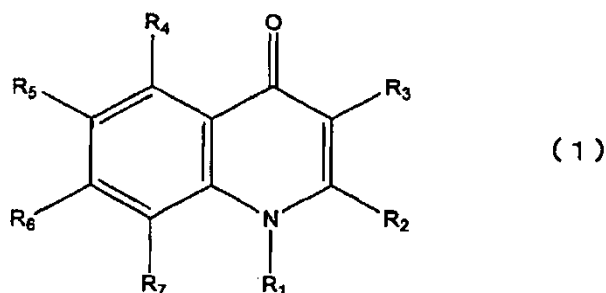
Como animales experimentales, se usaron ratas macho Wistar (12-16 semanas, Japan SLC, Inc.). Cada rata se mantuvo a 37°C bajo anestesia con isoflurano, y se inmovilizó en la posición supina mientras respiraba voluntariamente. Cada rata se sometió a una incisión media en la región cervical, y la arteria carótida común derecha (CCA), la arteria carótida externa derecha (ECA) y la arteria carótida interna derecha (ICA) se expusieron sin dañar el nervio vago. Subsiguientemente, la CCA derecha y la ECA derecha se ligaron, la ICA derecha se controló con una sutura en su origen, y se realizó una pequeña incisión en la CCA derecha. La oclusión de la MCA derecha en su origen se produjo mediante inserción en la ICA de un filamento de nailon nº 4-0 recubierto de silicona que tiene 0,30-0,35 mm de diámetro y alrededor de 17 mm de longitud. La ICA derecha se ligó junto con el filamento, la piel se suturó temporalmente, y las ratas se devolvieron a sus jaulas. Tras 1,5 horas de oclusión, se volvió a abrir la herida cervical bajo anestesia con isoflurano, y el filamento se retiró ligeramente para permitir la reperusión. La herida cervical se cerró, y las ratas se devolvieron a sus jaulas. Los compuestos experimentales se disolvieron en una disolución amortiguadora de Tris o una disolución salina fisiológica para producir una concentración de 1,5 a 15 mg/ml, y las disoluciones preparadas o el vehículo se administraron intravenosamente en la cantidad de 2 ml/kg inmediatamente tras la oclusión y la reperusión vasculares.

Veinticuatro horas tras la reperusión, se retiraron los cerebros completos de las ratas, y se prepararon secciones coronarias del prosencéfalo con un grosor de 2 mm a partir de la frontera entre el cerebro y el cerebelo. Las rebanadas se incubaron en una disolución al 1% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) a 37°C durante 30 minutos, y se fijaron mediante inmersión en formalina neutralizada al 10%. Las imágenes de las rebanadas se escanearon, y el área de la región acromática de TTC en la superficie se midió usando software de análisis de imágenes (Win ROOF Ver. 5.6, Mitani Corporation). El valor del área medida se multiplicó por el grosor de 2 mm para determinar el volumen de cada rebanada, y la suma de los volúmenes así obtenidos se definió como el volumen de infarto cerebral total.

La diferencia estadística en el volumen de infarto cerebral entre el grupo al que se le administró vehículo (grupo de control) y el grupo al que se le administraron los compuestos se analizó mediante una prueba de la t (de dos colas) usando un sistema de análisis estadístico no clínico. Una probabilidad menor que 0,05 se definió como una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se observó una disminución estadísticamente significativa en el volumen de infarto cerebral en el grupo al que se le administraron los compuestos en comparación con el grupo de control, se determinó que el compuesto experimental tiene un efecto neuroprotector.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1):



o una sal del mismo, en la que

5 R_1 representa:

- (3) alquilo de C_1-C_6 sustituido con halógeno,
- (4) alquenilo de C_2-C_6 ,
- (5) alcanóilo de C_1-C_6 ,
- (6) alcanóilo de C_1-C_6 sustituido con halógeno,
- 10 (7) hidroxil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (8) fenil-alcoxi C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 ,
- (9) hidroxil-alcanóilo de C_1-C_6 ,
- (10) fenil-alcoxi C_1-C_6 -alcanóilo de C_1-C_6 ,
- (11) alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- 15 (12) amino-alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 ,
- (13) hidroxil-alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- (14) carboxi alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- (15) alcoxi C_1-C_6 -carbonilalquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- 20 (16) amino-alquil C_1-C_6 -tiocarbonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 ,
- (17) hidroxil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (18) carboxi-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (19) alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (20) alcanóil C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- 25 (21) piperazinil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,
- (22) piperazinilcarbonil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,
- (23) alcanóil C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 ,
- 30 (24) carboxi-alquilo de C_1-C_6 ,
- (25) alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (26) piperazinil-alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,

- (27) morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- (28) oxazepanil-alquilo de C₁-C₆,
- (29) amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- 5 (30) piperazil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, y piridilo,
- (31) piperidil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,
- (32) azetidil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo en el anillo de azetidina,
- (33) isoindolinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,
- 10 (34) amino-alcanoil C₁-C₆-oxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- (35) carbamoil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆; morfolinil-alquilo de C₁-C₆; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆-carbonilo; y piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆,
- 15 (36) fosfonooxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ en el grupo fosfono,
- (37) fosfonooxi-alcanoil C₁-C₆-oxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ en el grupo fosfono,
- 20 (38) benzoiloxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de benceno, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, benciloxi, y fosfonooxi que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
- (39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxil-alquilo de C₁-C₆ y carboxilo, o
- 25 (40) alcanoil C₁-C₆-amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el grupo alcanoilo de C₁-C₆, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; amino; alcoxi C₁-C₆-carbonilamino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;
- R₂ representa:
- (1) hidrógeno,
- 30 (2) alquilo de C₁-C₆,
- (3) alcanoilo de C₁-C₆,
- (4) hidroxil-alquilo de C₁-C₆,
- (5) carboxi,
- (6) alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- 35 (7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆; alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno; hidroxil-alquilo de C₁-C₆; piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el anillo de piperazina; y morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- (8) carbamoil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆ en el grupo carbamoilo,
- 40 (9) morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- (10) piperazinil-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C₁-C₆,
- (11) diazepanil-alquilo de C₁-C₆, o

(12) amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el grupo amino, uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno, hidroxialquilo de C₁-C₆, y morfolinil-alquilo de C₁-C₆;

R₃ representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en el que:

- 5 el anillo aromático o heterocíclico representado por R₃ puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los siguientes sustituyentes (1) a (14):
- (1) alquilo de C₁-C₆,
 - (2) alcoxi de C₁-C₆,
 - (3) alcanóilo de C₁-C₆,
 - 10 (4) halógeno,
 - (5) hidroxilo,
 - (6) hidroxialquilo de C₁-C₆,
 - (7) hidroxialcoxi de C₁-C₆,
 - (8) tetrahidropiranoloxialcoxi de C₁-C₆,
 - 15 (9) carboxialcoxi de C₁-C₆,
 - (10) alcoxi C₁-C₆-carbonilalcoxi de C₁-C₆,
 - (11) pirrolidinilcarbonilo,
 - (12) carbamoilalcoxi de C₁-C₆ que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,
 - (13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil-alquilo de C₁-C₆, y
 - 20 (14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R₄ representa halógeno;

R₅ representa hidrógeno o halógeno;

R₆ representa hidrógeno o alcoxi de C₁-C₆; y

R₇ representa cualquiera de los siguientes grupos (2) a (11):

- 25 (2) alcoxi de C₁-C₆,
- (3) hidroxialcoxi de C₁-C₆,
- (4) benciloxialcoxi de C₁-C₆,
- (5) alcoxi C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₆,
- 30 (6) carbamoilalcoxi de C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y morfolinil-alquilo de C₁-C₆,
- (7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₈,
- (8) cicloalquil C₃-C₈-oxi,
- (9) carboxialcoxi de C₁-C₆,
- 35 (10) alcoxi C₁-C₆-carbonilalcoxi de C₁-C₆, y
- (11) pirrolidinilo.

2. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

R₁ representa:

- (3) alquilo de C₁-C₆ sustituido con halógeno,

- (4) alqueno de C_2-C_6 ,
- (5) alcanoilo de C_1-C_6 ,
- (6) alcanoilo de C_1-C_6 sustituido con halógeno,
- (8) benciloxi-alquilo de C_1-C_6 ,
- 5 (10) benciloxi-alcanoilo de C_1-C_6 ,
- (11) alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- (12) amino-alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 ,
- (13) hidroxialquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- (14) carboxialquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- 10 (15) alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquil C_1-C_6 -tio-alquilo de C_1-C_6 ,
- (16) amino-alquil C_1-C_6 -tiocarbonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 ,
- (17) hidroxialquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (18) carboxialquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- 15 (19) alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (20) alcanoil C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (21) piperazinil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,
- 20 (22) piperazinilcarbonil-alquil C_1-C_6 -sulfonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,
- (24) carboxialquilo de C_1-C_6 ,
- (25) alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (26) piperazinil-alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 en el anillo de piperazina,
- 25 (27) morfolinil-alquilo de C_1-C_6 ,
- (29) amino-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 ,
- (30) piperazil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente, en el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , y piridilo,
- (31) piperidil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,
- 30 (32) azetidil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo en el anillo de azetidina,
- (33) isoindolinil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,
- (34) amino-alcanoil C_1-C_6 -oxi-alquilo de C_1-C_6 , que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 -carbonilo,
- 35 (35) carbamoil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo de C_1-C_6 ; morfolinil-alquilo de C_1-C_6 ; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 -carbonilo; y piperazinil-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente un grupo alquilo de C_1-C_6 ,
- (36) fosfonooxi-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 en el grupo fosfono,
- 40 (37) fosfonooxi-alcanoil C_1-C_6 -oxi-alquilo de C_1-C_6 que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 en el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el anillo de benceno, un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, benciloxi, y fosfonooxi que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆,

5 (39) tetrahidropirranilo que tiene opcionalmente uno o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C₁-C₆ y carboxilo, o

(40) alcanoil C₁-C₆-amino-alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente, en el grupo alcanoil de C₁-C₆, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; amino; alcoxi C₁-C₆-carbonilamino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆; imidazolilo; y

morfolinilpiperidilo;

10 R₂ representa hidrógeno;

R₃ representa fenilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en el que:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R₃ puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los siguientes sustituyentes (1), (2), (4), (5), (7), (8), (10), (11), y (12):

15 (1) alquilo de C₁-C₆,

(2) alcoxi de C₁-C₆,

(4) halógeno,

(5) hidroxilo,

(7) hidroxilo-alcoxi de C₁-C₆,

20 (8) tetrahidropirraniloxi-alcoxi de C₁-C₆,

(10) alcoxi C₁-C₆-carbonil-alcoxi de C₁-C₆,

(11) pirrolidinilcarbonilo, y

(12) carbamoil-alcoxi de C₁-C₆;

R₄ representa halógeno;

25 R₅ representa hidrógeno o halógeno;

R₆ representa hidrógeno; y

R₇ representa cualquiera de los siguientes grupos (2), (7), (8) y (11):

(2) alcoxi de C₁-C₆,

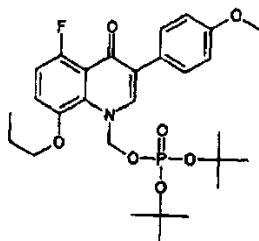
30 (7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ y ciclo-alquilo de C₃-C₈,

(8) ciclo-alquil C₃-C₈-oxi, y

(11) pirrolidinilo.

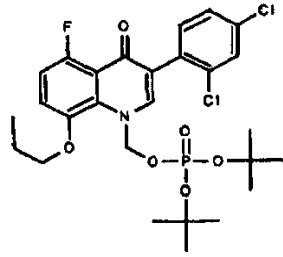
3. Un compuesto de quinolona según la reivindicación 1, que es

Ejemplo 188

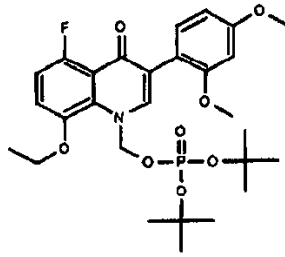


35

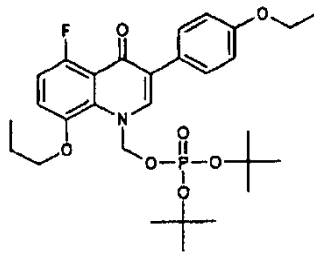
Ejemplo 189



Ejemplo 190

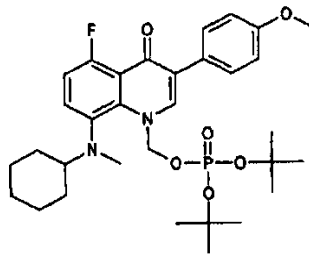


Ejemplo 191

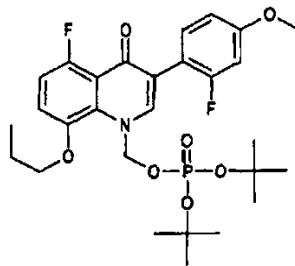


5

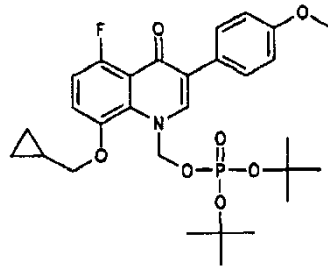
Ejemplo 192



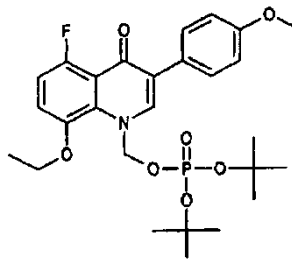
Ejemplo 193



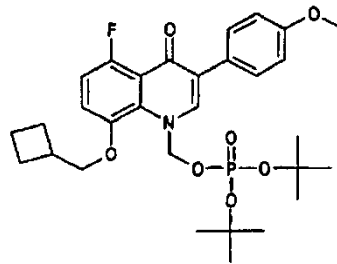
10 Ejemplo 194



Ejemplo 195

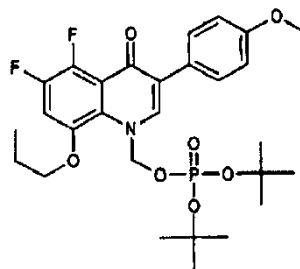


Ejemplo 196

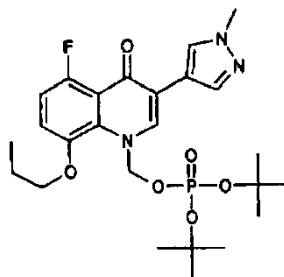


5

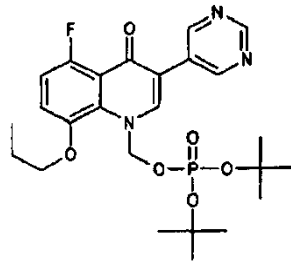
Ejemplo 197



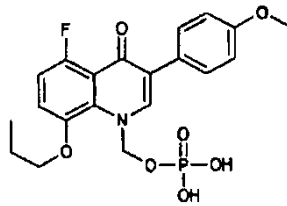
Ejemplo 198



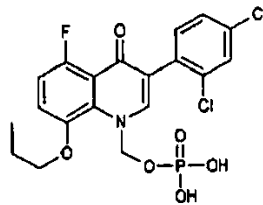
10 Ejemplo 199



Ejemplo 200

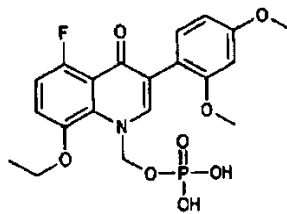


Ejemplo 201

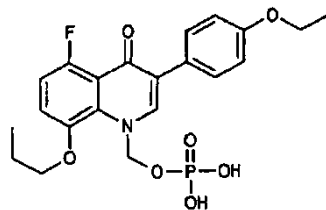


5

Ejemplo 202

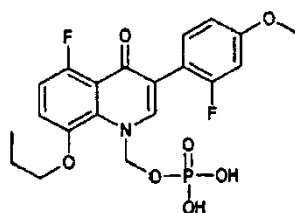


Ejemplo 203

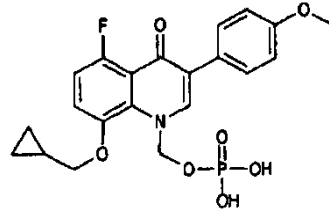


10

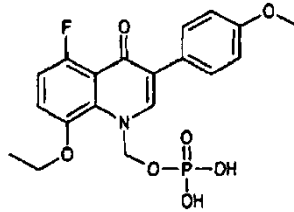
Ejemplo 204



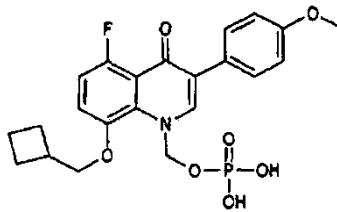
Ejemplo 205



Ejemplo 206

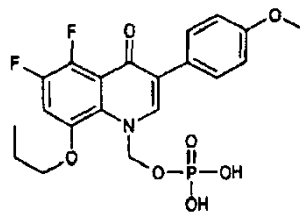


Ejemplo 207

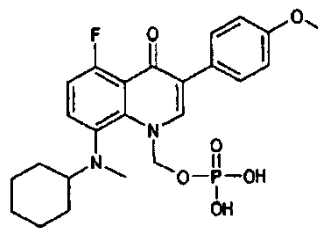


5

Ejemplo 208

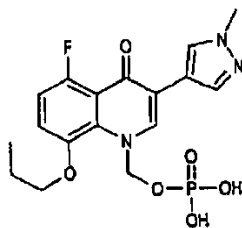


Ejemplo 209

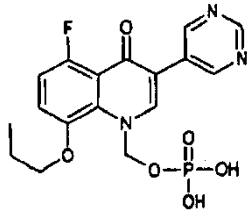


10

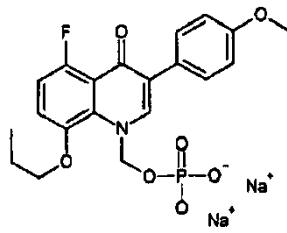
Ejemplo 210



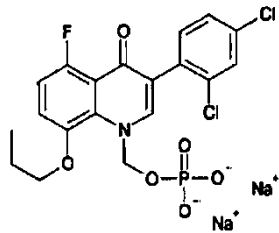
Ejemplo 211



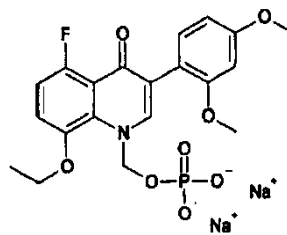
Ejemplo 212



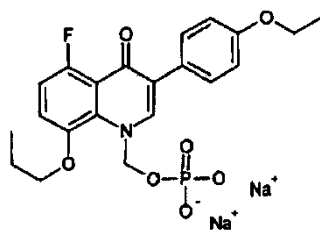
5 Ejemplo 213



Ejemplo 214

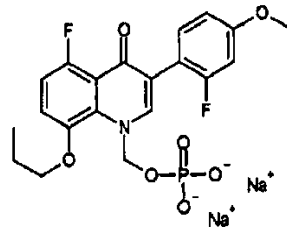


Ejemplo 215

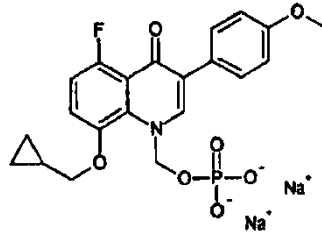


10

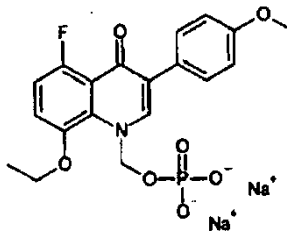
Ejemplo 216



Ejemplo 217

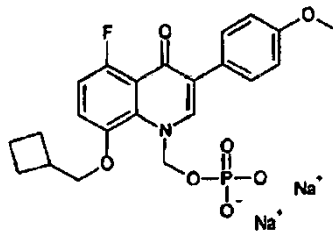


Ejemplo 218

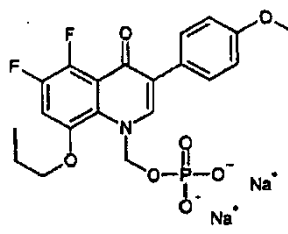


5

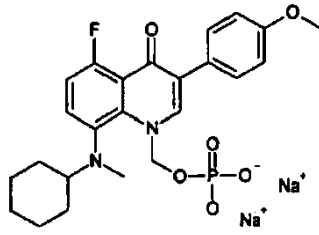
Ejemplo 219



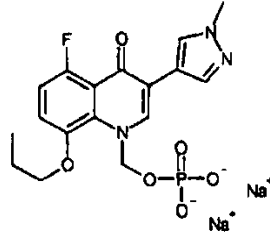
Ejemplo 220



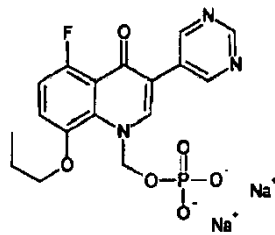
10 Ejemplo 221



Ejemplo 222

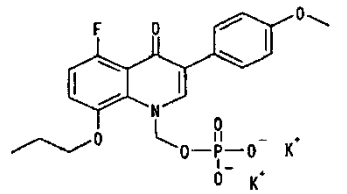


Ejemplo 223

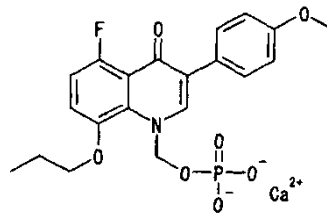


5

Ejemplo 252

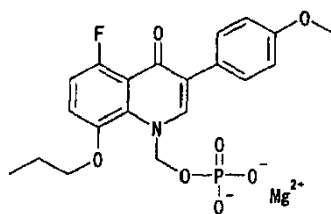


Ejemplo 253



10 o

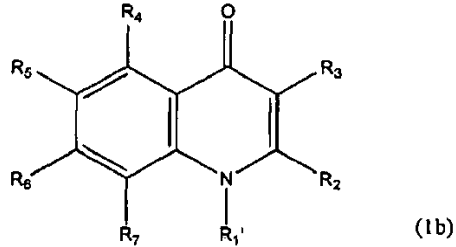
Ejemplo 254



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo como un ingrediente activo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Un agente para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial, comprendiendo el agente como un ingrediente activo un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo.
6. Un agente para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad del prión, degeneración corticobasal, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, temblor esencial, mioclonía esencial, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, distonía muscular deformante, atetosis, tortícolis espasmódica, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelosa, atrofia corticocerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorrubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bifida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionada del grupo que consiste en infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción o déficits neurológicos asociados.
7. Un agente para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona del grupo que consiste en lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación, y una enfermedad desmielinizante seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barré.
- 8.- Un agente para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico según la reivindicación 5, en el que la enfermedad inducida por deterioro de la función mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglucósidos, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad de ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil mortal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodios mixtos, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble, e insuficiencia renal aguda.
9. Un agente para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico que comprende como ingrediente activo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, usándose el agente profiláctico y/o terapéutico para tratar o prevenir enfermedades isquémicas del corazón y/o disfunción asociada, insuficiencia cardíaca, miocardiosis, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, riñón poliquístico, enfermedad quística medular, necrosis cortical renal, nefrosclerosis maligna, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, bronquiectasia, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática,

síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

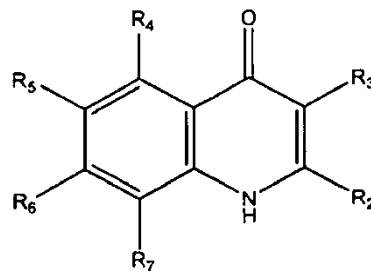
10. Un procedimiento para producir un compuesto de quinolona representado por la Fórmula (1b):



5 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, y R_1' es un grupo representado por R_1 como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo; comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



10 en la que X_2 representa un grupo que se somete a la misma reacción de sustitución que la de un halógeno o un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula:



en la R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la reivindicación 1.