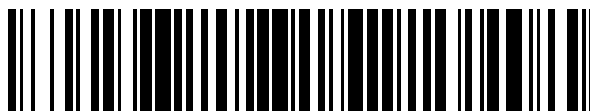


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 288**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 215/58 | (2006.01) | C07D 401/12 | (2006.01) |
| A61K 31/4365 | (2006.01) | C07D 413/04 | (2006.01) |
| A61K 31/437 | (2006.01) | C07D 417/12 | (2006.01) |
| A61K 31/4375 | (2006.01) | C07D 471/04 | (2006.01) |
| A61K 31/4704 | (2006.01) | C07D 491/04 | (2006.01) |
| A61K 31/4709 | (2006.01) | | |
| A61K 31/4985 | (2006.01) | | |
| A61K 31/519 | (2006.01) | | |
| C07D 215/60 | (2006.01) | | |
| C07D 401/04 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/IN2013/000796**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102818**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13828997 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2935221**

54 Título: **Derivados de quinolona**

30 Prioridad:

24.12.2012 IN 3600MU2012

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

21.03.2018

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**DESAI, RANJIT, C.;
PANDYA, VRAJESH y
PATEL, PANKAJ, R.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 660 288 T3

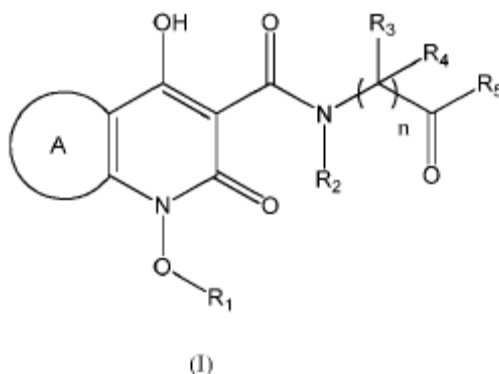
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de quinolona

Campo de invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los contienen, procedimientos para su preparación, uso de estos compuestos en medicina y los intermedios implicados en su preparación.



Antecedentes de la invención

- 10 El factor inducible por hipoxia (HIF) es un heterodúplex, con subunidad α y β . La subunidad beta generalmente está presente en exceso, mientras que la subunidad alfa es el factor limitante en la formación del dímero funcional. La subunidad HIF- α se une con la subunidad β en el núcleo y, con la cooperación de cofactores, se une a secuencias de ADN llamadas elementos de respuesta de hipoxia, y por consiguiente induce la expresión de genes diana. Hay tres isoformas de la subunidad α , HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α . La actividad de HIF se regula a través de la
- 15 hidroxilación en dos residuos de prolina por una familia de enzimas prolil hidroxilasa sensible a oxígeno (PHD), conocida como PHD1, PHD2 y PHD3. La hidroxilación en uno o ambos residuos de prolina permite la unión de HIF- α primero por la proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (pVHL) y luego por la ubiquitina ligasa que da como resultado una rápida ubiquitinación y degradación proteosómica. Las subunidades HIF- α también están reguladas por hidroxilación en un residuo de asparagina C-terminal por factor inhibidor de HIF (FIH), una enzima
- 20 hidroxilasa dependiente de oxígeno. El factor inhibidor del HIF previene el reclutamiento de coactivadores transcripcionales, bloqueando así la actividad de HIF.

- En condiciones normóxicas (oxigenadas), HIF-1 α se degrada rápidamente, mientras que en condiciones hipóxicas, HIF-1 α se estabiliza debido a la hipoxia mediada por la reducción de las actividades de PHD y FIH y se transloca al núcleo, donde se dimeriza con HIF-1 β expresado constitutivamente, induciendo así la expresión de varios genes
- 25 que incluyen transportadores de glucosa, enzimas glucolíticas, factores de crecimiento angiogénicos y varias moléculas implicadas en la apoptosis y proliferación celular tales como eritropoyetina (EPO), transferrina, endotelina-1, iNOS, hemoxygenasa 1, VEGF, IGF y proteínas de unión a IGF.

- La familia de PHD sensible al oxígeno también depende de la presencia de hierro ferroso, ascorbato y el intermedio del ciclo del ácido cítrico, 2-oxoglutarato (2OG). La actividad de HIF, por lo tanto, depende de las concentraciones
- 30 de oxígeno, el hierro accesible y el metabolismo de la glucosa a través de su regulación por FIH y PHD.

- La inhibición de HIF prolil hidroxilasas y HIF asparaginil hidroxilasas proporciona de este modo un enfoque poderoso para la activación de HIF independiente del oxígeno. Tal activación de HIF por medios farmacológicos da como resultado una expresión mejorada de genes como se describió anteriormente que realizan múltiples funciones para recuperarse de condiciones hipóxicas/isquémicas.

- 35 Por lo tanto, la activación de HIF puede ofrecer beneficios terapéuticos significativos en diversas afecciones tales como anemia de diversos tipos y lesiones tisulares causadas por hipoxia/isquemia en condiciones tales como insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión hepática, enfermedades vasculares periféricas y trasplante de hígado y riñón.

- La Hb (hemoglobina) es una metaloproteína que contiene hierro en glóbulos rojos (RBC) que libera oxígeno. La
- 40 disminución de los niveles de Hb debido a la anemia puede provocar hipoxia en diversos órganos y, por lo tanto, causar en los pacientes complicaciones clínicas graves, como fatiga severa, disnea, problemas cardíacos, daño a

los nervios, deterioro de la función mental e incluso la muerte. La causa de la anemia es multifactorial: pérdida de sangre, destrucción de RBC aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica) y producción de RBC disminuida o defectuosa (por ejemplo, deficiencia de hierro y anemia de células falciformes). El 80% de los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) desarrollan anemia debido a la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) en el riñón. La EPO es un factor de crecimiento esencial que estimula la eritropoyesis y mantiene su viabilidad. Los pacientes con artritis reumatoidea, trastornos inflamatorios e infecciosos crónicos, insuficiencia cardíaca crónica, y cánceres o que se someten a quimioterapia a menudo se vuelven anémicos debido a la deficiencia de producción de EPO.

5

El tratamiento actual para la anemia en enfermedades crónicas, incluida la anemia de la enfermedad renal crónica, es la repleción de hierro y el tratamiento con EPO o sus análogos. Además del alto costo de EPO y sus análogos, existen varias deficiencias en este enfoque.

10

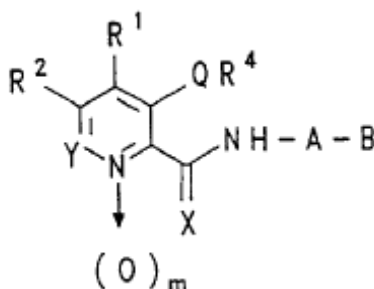
En primer lugar, estos se deben inyectar por vía subcutánea o intravenosa, haciendo que la administración sea más difícil. En segundo lugar, existe una proporción significativa de pacientes resistentes a la terapia con EPO o sus análogos. El tratamiento de la anemia con inhibidores de la HIF hidroxilasa puede evitar la resistencia a la EPO, a través de los efectos sobre el metabolismo del hierro, y evitar el aumento de la muerte y los eventos cardiovasculares asociados con los niveles supra fisiológicos de la EPO.

15

Los compuestos que proporcionan un medio para inhibir HIF hidroxilasas y así activar el HIF, conduciendo a una expresión mejorada de los diversos genes que incluyen EPO, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), adrenomedulina, etc., se espera que sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos incluida la anemia de diferentes tipos y condiciones asociadas con la isquemia/hipoxia.

20

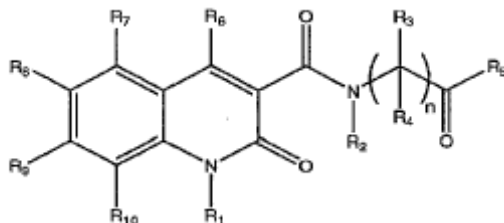
El documento EP661269 describe carboxamidas heterocíclicas sustituidas de la siguiente fórmula general y su uso como inhibidores de prolil-4-hidroxilasa y como inhibidores de la biosíntesis de colágeno.



25

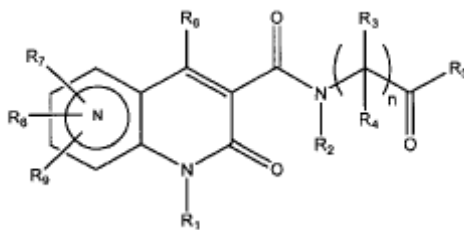
El documento WO2004108681 describe derivados de isoquinolina y su uso para aumentar la eritropoyetina endógena.

El documento WO2007070359 describe compuestos a base de quinolona de la siguiente fórmula general que exhibe actividad inhibidora de prolil hidroxilasa y usos de la misma.

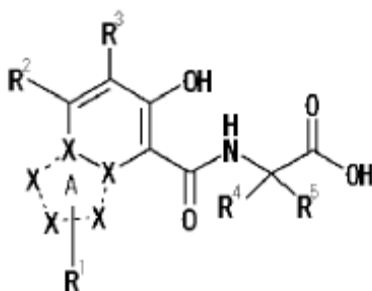


30

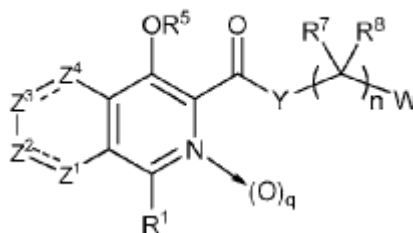
El documento WO2008076425 describe compuestos basados en azaquinolona de la siguiente fórmula general que exhibe actividad inhibidora de prolil hidroxilasa y usos de la misma.



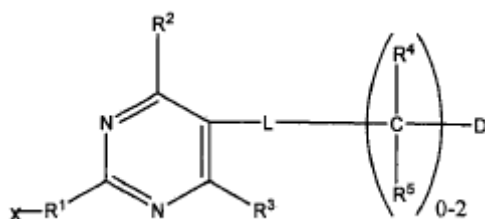
El documento WO2011007856 describe ciertos derivados de triazolopiridina de la fórmula siguiente como inhibidores de prolil hidroxilasa e inductores de producción de eritropoyetina.



- 5 El documento WO2012106472 describe los siguientes compuestos basados en derivados de naffiridina como inhibidores de HIF hidroxilasa.



- 10 El documento WO2013043621 describe ciertos compuestos de pirimidinas sustituidas que son útiles como inhibidores de HIF prolil hidroxilasa para tratar anemia y afecciones similares y que tienen la siguiente fórmula general.

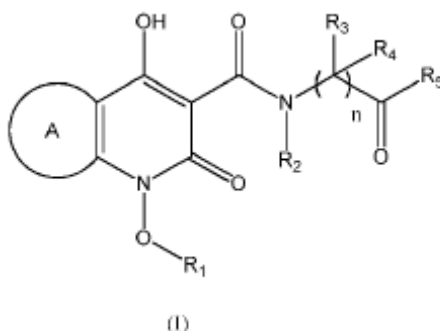


- 15 Sin embargo, ninguno de estos compuestos ha llegado al mercado y considerando la importante necesidad médica no satisfecha de tales compuestos en base a sus potenciales efectos beneficiosos como se discutió anteriormente, existe la necesidad de identificar compuestos adicionales que puedan actuar como inhibidores de prolil hidroxilasa. En este documento, se describen compuestos que se espera que actúen como tales inhibidores.

El documento WO2007038571 se refiere a ciertos derivados del ácido 2-[(quinolin-3-il)carbonil]aminoacético que son útiles en el tratamiento de la anemia.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



en la que

5 R_1 representa hidrógeno, grupos alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_5-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, cicloalcanilalquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos;

R_2 representa hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y acilo opcionalmente sustituidos;

10 R_3 y R_4 cada uno representa independientemente hidrógeno, grupos alquilo opcionalmente sustituidos, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo; o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo, o heterociclilo en el que el grupo heterociclilo puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, N & S; R_5 se selecciona del grupo que comprende de $-OR_6$, $-COOR_6$, $-NR_7COR_6$ y $-NR_7SO_2R_6$ en el que cada uno de R_6 y R_7 en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; "A" representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros en el que el anillo heterocíclico contiene además uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_m; dicho ciclo que representa "A" está sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes representados por R_8 ; en el que R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, alquilo (C_1-C_{10}), $-COR_9$, $-OR_9$, $-S(O)_mR_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-N(R_9)SO_2R_{10}$ en el que cada uno de R_9 y R_{10} en cada aparición representa independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituidos, o arilo; "m" representa números enteros desde 0-2 y "n" representa números enteros desde 1-4.

20 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de los precedentes y opcionalmente uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a su composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las precedentes para uso en el tratamiento de anemia.

25 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes o a su composición farmacéutica apropiada para uso en el tratamiento de anemia.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con excipientes apropiados según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la anemia.

30 Se describen en este documento compuestos como se definen por la fórmula general (I) que inhibe HIF hidroxilasas, aumentando así la estabilidad y/o actividad del factor inducible por hipoxia (HIF) y de este modo tiene utilidad en cualquier enfermedad donde la isquemia, la hipoxia y/o la anemia juegan un papel.

Realizaciones de la invención

35 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos sustituidos representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas apropiadas.

En una realización de la presente invención, se proporcionan procedimientos para la preparación de nuevos compuestos representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables.

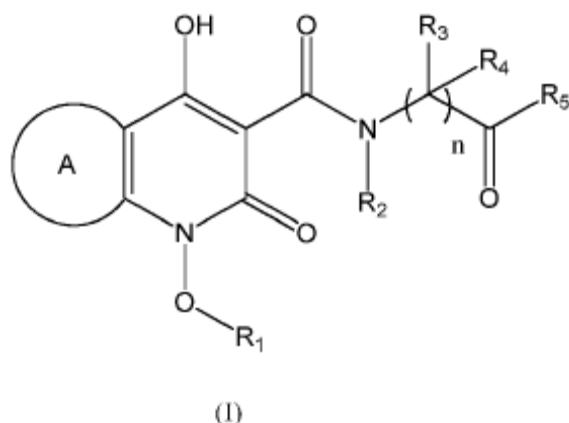
40 En una realización adicional de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente

aceptables, o sus mezclas en combinación con portadores, solventes, diluyentes apropiados y otros medios normalmente empleados para preparar tales composiciones.

En otra realización más, se proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables apropiadas para uso en medicina.

5 Descripción de la invención

De acuerdo con lo anterior, se describen en este documento compuestos de la fórmula general (I),



en la que

10 R_1 representa hidrógeno, grupos alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, cicloalcanilalquilo, heteroaralquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos;

R_2 representa hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y acilo opcionalmente sustituidos;

15 R_3 y R_4 cada uno representa independientemente hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituidos; o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo, o heterociclilo en el que el grupo heterociclilo puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, N & S;

R_5 se selecciona del grupo que comprende de $-OR_6$, $-COOR_6$, $-NR_7COR_6$ y $-NR_7SO_2R_6$, en el que cada uno de R_6 y R_7 en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

20 'A' representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros en el que el anillo heterocíclico puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_m;

Dicho ciclo que representa "A" puede estar sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes representados por R_8 ;

25 R_8 en cada aparición representa independientemente el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, oxo, imino, haloalquilo, o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de derivados alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8), arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heterociclilalquilo, alquilsulfoniloxi, $-COR_9$, $-C(O)COR_9$, $-COOR_9$, $-OR_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-CONR_9R_{10}$, $-N(R_9)COR_{10}$, $-N(R_9)COOR_{10}$, $-NR_9NR_{10}COR_9$, $-OCH_2COR_9$, $-N(R_9)CH_2COR_{10}$, $-N(R_9)C(O)COR_{10}$, $-C(O)CONR_9R_{10}$, $-OCONR_9R_{10}$, $-N(R_9)CONR_9R_{10}$, $-P(O)(OR_{10})_2$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-N(R_9)SO_2R_{10}$, en el que R_9 y R_{10} en

30 cada aparición representa independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8) opcionalmente sustituidos, grupos amino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos, siempre que cualquiera de las sustituciones no forme ningún enlace S-S u O-O; o donde sea factible, R_9 y R_{10} junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo cíclico de 5-8 miembros que contiene opcionalmente 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de $-O-$, $-NR_7-$ y S(O)_m- en la que R_7 es como se definió anteriormente;

35 Cuando cualquiera de R_1 o R_8 está sustituido adicionalmente las sustituciones se pueden seleccionar de hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo, nitro, oxo, imino, haloalquilo, derivados alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_5-C_8), arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heterociclilalquilo,

alquilsulfoniloxi, $-\text{COR}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{COR}_9$, $-\text{COOR}_9$, $-\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COOR}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{OCH}_2\text{COR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CH}_2\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{COR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OCONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{SO}_2\text{R}_{10}$;

en la que cada uno de R_9 & R_{10} son como se definieron anteriormente;

- 5 "m" representa números enteros desde 0–2 y "n" representa números enteros desde 1–6.

En una realización, la cadena alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$) como se usa en este documento anteriormente, opcionalmente puede contener además desde 1–4 heteroátomos seleccionados de O, S o N o los grupos NR_aR_b , $\text{S}(\text{O})_m$, carbonilo o iminocarbonilo ($-\text{C}=\text{NH}$); en el que cualquiera de R_aR_b se selecciona independientemente de H, grupos alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$), grupos cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--}\text{C}_{10}$), siempre que la cadena alquilo formada no incluye un enlace S–S u O–O;

- 10 Otras realizaciones preferidas son las descritas a continuación.

R_1 preferido se puede seleccionar de grupos alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$), alqueno ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), alquino ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$), cicloalcanilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heterociclilalquilo;

- 15 Los sustituyentes preferidos en R_1 se pueden seleccionar de hidrógeno, derivados hidroxilo, ciano, halo, nitro, oxo, imino, haloalquilo, alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$), alqueno ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), alquino ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$), arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{COR}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{COR}_9$, $-\text{COOR}_9$, $-\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COOR}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{OCH}_2\text{COR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CH}_2\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{SO}_2\text{R}_{10}$;

en el que cada uno de R_9 y R_{10} es como se definió anteriormente;

El R_2 preferido se puede seleccionar de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo y acilo opcionalmente sustituidos;

- 20 Los R_3 y R_4 preferidos se pueden seleccionar de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituidos o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, o heterociclilo;

El R^5 preferido se pueden seleccionar del grupo que consiste en $-\text{OR}_6$, $-\text{NR}_7\text{COR}_6$ y $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_6$; R_6 y R_7 preferidos se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos;

- 25 El R_8 preferido se pueden seleccionar del grupo que comprende hidrógeno, derivados hidroxilo, ciano, halo, haloalquilo, alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$), alqueno ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), alquino ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$), arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heterociclilalquilo, $-\text{COR}_9$, $-\text{COOR}_9$, $-\text{OR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{COOR}_{10}$, $-\text{OCH}_2\text{COR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CH}_2\text{COR}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{SO}_2\text{R}_{10}$; R_9 y R_{10} preferidos se pueden seleccionar de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, alquilo ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10}$) opcionalmente sustituidos, alquino ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$), grupos amino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos,

En una realización adicional, los grupos, radicales descritos anteriormente se pueden seleccionar de:

- 35 – el grupo "alquilo" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis carbonos, seleccionados entre metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, n–butilo, sec–butilo, tert–butilo, amilo, t–amilo, n–pentilo, n–hexilo, y similares;

– el grupo "alqueno" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de un radical que contiene de dos a seis carbonos, más preferiblemente grupos seleccionados de vinilo, alilo, 2–butenilo, 3–butenilo, 2–pentenilo, 3–pentenilo, 4–pentenilo, 2–hexenilo, 3–hexenilo, 4–hexenilo y similares; el grupo "alqueno" incluye dienos y trienos de cadenas lineales y ramificadas;

- 40 – el grupo "alquino" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de un radical lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono, más preferiblemente tienilo, 1–propinilo, 2–propinilo, 1–butinilo, 2–butinilo, 3–butinilo, 1–pentinilo, 2–pentinilo, 3–pentinilo, 4–pentinilo, 1–hexinilo y similares. El término "alquino" incluye di– y tri–inos;

- 45 – el grupo "cicloalquilo" o "alíclico" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de un radical cíclico que contiene de tres a seis átomos de carbono, más preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares;

– el grupo "cicloalqueno" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona preferiblemente de ciclopropenilo, 1–ciclobutenilo, 2–ciclobutenilo, 1–ciclopentenilo, 2–ciclopentenilo, 3–ciclopentenilo, 1–ciclohexenilo, 2–ciclohexenilo, 3–ciclohexenilo y similares;

- el grupo "alcoxi" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de grupos que contienen un radical alquilo, como se definió anteriormente, unidos directamente a un átomo de oxígeno, más preferiblemente grupos seleccionados entre metoxi, etoxi, n–propoxi, iso –propoxi, n–butoxi, t–butoxi, iso–butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares;
- 5 – el grupo "haloalquilo" se selecciona de un radical alquilo, como se definió anteriormente, adecuadamente sustituido con uno o más halógenos; tales como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo de fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, mono o polihalo sustituidos;
- el grupo "arilo" o "aromático" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de un sistema aromático apropiado que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos se pueden unir entre sí de forma colgante o pueden estar fusionados, más preferiblemente, los grupos se seleccionan de fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo y similares;
- 10 – el grupo "heterociclilo" o "heterocíclico" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de radicales aromáticos o no aromáticos apropiados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los radicales no aromáticos pueden ser radicales mono, bi o tricíclicos saturados, parcialmente saturados o insaturados, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente seleccionados de aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2–oxopiperidinilo, 4–oxopiperidinilo, 2–oxopiperazinilo, 3–oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2–oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinoilo, tienopirimidonilo, quinazolonoilo, pirimidonoilo, benzoxazinilo, benzoxazinonoilo, benzotiazinilo, benzotiazinonoilo, tieno piperidinilo, y similares; los radicales aromáticos, se pueden seleccionar de radicales heterocíclicos aromáticos mono, bi o tricíclicos únicos o fusionados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S, más preferiblemente los grupos se seleccionan de piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, ftalacinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y similares;
- 15
- 20
- 25
- En una realización, el grupo heterociclo, cuando sea aplicable, puede consistir en un número apropiado de átomos de carbono e incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m, m = 0–2, como se definió anteriormente, en el que el grupo heterociclo puede estar sustituido adicionalmente con 1–2 grupos carbonilo o 1–2 iminocarbonilo o uno o más grupos seleccionados de R⁹ como se definió anteriormente;
- 30
- Como se usa en este documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" significa cualquier anillo monocíclico o bicíclico o tricíclico estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0] biciclononano, [4.4.0] biciclodecano (decalina), [2.2.2] biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina);
- 35
- el grupo "heteroarilo" o "heteroaromático" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de radicales heterocíclicos aromáticos mono, bi o tricíclicos individuales o fusionados apropiados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S, más preferiblemente los grupos se seleccionan de piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, ftalacinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y similares;
- 40
- 45
- el grupo "acilo" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de un radical que contiene de uno a ocho carbonos, más preferiblemente seleccionado de formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, iso–butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares, que pueden ser sustituidos;
- el grupo "aralquilo" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de grupos que contienen un radical arilo, como se definió anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se definió anteriormente, más preferiblemente grupos seleccionados de bencilo, fenetilo y similares;
- 50
- el grupo "heterociclilalquilo" usado, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de grupos que contienen un radical heterociclilo, como se definió anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se definió anteriormente;

- el grupo "cicloalcanilalquilo" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de grupos que contienen un radical cicloalquilo, como se definió anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se definió anteriormente;
- 5 – el grupo "heteroaralquilo" usado, ya sea solo o en combinación con otros radicales, se selecciona de grupos que contienen un radical heteroarilo, como se definió anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se definió anteriormente;
- el grupo "oxo" o "carbonilo" usado solo ($-C = O-$) o en combinación con otros radicales tales como alquilo descrito anteriormente, para, por ejemplo, "alquilcarbonilo", indica un radical carbonilo ($-C = O-$) sustituido con un radical alquilo descrito anteriormente tal como acilo o alcanilo;
- 10 – el grupo "alquilsulfonilo" usado ya sea solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilsulfonilo unido directamente a un átomo de oxígeno, en el que un grupo alquilo apropiado como se definió anteriormente está unido a un radical sulfonilo;
- el grupo "amino mono-sustituido" usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino sustituido con un grupo seleccionado de grupos alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o arilalquilo como se definió anteriormente, más preferiblemente, tales grupos se seleccionan entre metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, n-pentilamina y similares;
- 15 – el grupo amino disustituido usado ya sea solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino, sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de grupos alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o arilalquilo, como se definió anteriormente, más preferiblemente los grupos se seleccionan de dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetil amino y similares;
- 20

Los grupos y sustituyentes apropiados en los grupos se pueden seleccionar entre los descritos en cualquier parte de la memoria descriptiva.

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 25 ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-N-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1,4-dihidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 30 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido) acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 35 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((2-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 40 ácido 2-(1-(benciloxi)-7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;

- ácido 2-(1-(aliloxi)-7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(7-cloro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((3,5-dimetilbencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 5 ácido 2-(1-((4-fluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((4-cianobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((2-cianobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- 10 ácido 2-(4-hidroxi-1-isobutoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-5-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- 15 ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(5-(ciclopropilmetoxi)-8-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético;
- ácido 2-(5-((2,6-difluorobencil)oxi)-8-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidropirido [2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(pentan-3-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4,7-dihidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- 25 ácido 2-(4-((2,6-difluorobencil)oxi)-7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno [3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-(2-(metiltio)etoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(ciclohexilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico;
- ácido 2-(8-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-hidroxi-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamido)acético;
- 30 ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-fenilacético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-7-morfolino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- tert-butil-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato;
- ácido 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;

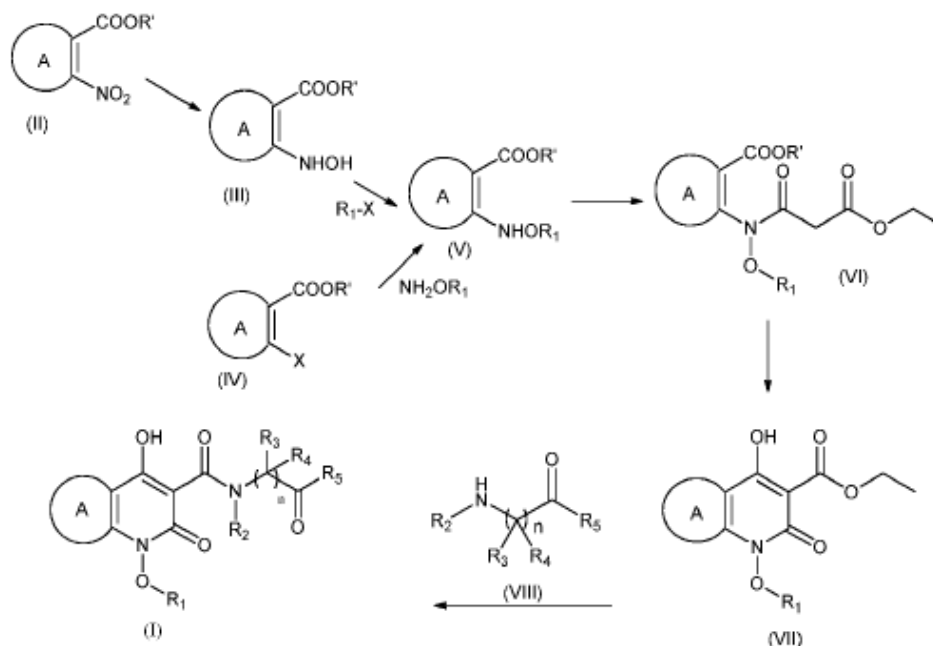
- ácido 2-(1-(ciclopentiloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- Metil-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato;
- ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-4-metilpentanoico;
- ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-3-metilbutanoico;
- 5 ácido 3-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-3-fenilpropanoico;
- ácido (S)-4-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-hidroxibutanoico;
- ácido 5-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)pentanoico;
- 10 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((2-fluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-etoxi-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 15 ácido 2-(1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-((4-metoxibencil)oxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(6-ciano-1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(8-(benciloxi)-5-hidroxi-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamido)acético;
- ácido (S)-2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético;
- 25 ácido 2-(1-((4-ciclopropilbut-3-en-1-il)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(heptan-4-iloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- Etil-2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acetato;
- ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(heptiloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 30 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenetoxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético;

- ácido 2-(1-(but-2-in-1-iloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benzo[d]oxazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 5 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-etoxi-4-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-(oxazol-2-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(aliloxi)-6-ciano-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 10 ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4,6-dihidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-((4-(tert-butil)bencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 15 ácido 2-(4-hidroxi-1-((4-(oxazol-2-il)bencil)oxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(piridin-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(fenilthio)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(metilsulfonil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-sulfamoil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(metilsulfonamido)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- 25 ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(trifluorometoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(6-benzoil-4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-metilpropanoico;
- ácido 1-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) ciclopropanocarboxílico;
- 30 ácido 3-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico;
- 1-(benciloxi)-4-hidroxi-N-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;
- 1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-N-(2-oxo-2-(tiofeno-2-carboxamido)etil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxamido)acético;

- ácido 2-(8-hidroxi-5-metoxi-6-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- 5 ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-1-metil-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrotiazolo[5,4-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- 10 ácido 2-(4-hidroxi-7-metoxi-1-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrooxazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- 15 ácido 2-(7-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-6,6-dioxido-2-oxo-1,2,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-1-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-3-metil-6-oxo-6,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridina-5-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamido)acético;

Los compuestos de la presente invención se pueden formular usando excipientes y agentes de formulación apropiados como se conocen en la técnica. Tales formulaciones dependerán de la ruta, la dosis de administración y también del perfil del paciente. Una persona experta está bien equipada para formular los compuestos de la presente invención en base a estos y otros factores que deben considerarse teniendo en cuenta el mejor interés de los pacientes.

Los nuevos compuestos de esta invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas que se muestran en el esquema a continuación y se describen en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son apropiados para las transformaciones que se afectan. Los expertos en el arte entenderán que la naturaleza y el orden de las etapas de síntesis presentados se pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos de la presente invención. También se apreciará bien que uno o más de los reactivos se pueden proteger y desproteger para una síntesis fácil mediante técnicas conocidas para los expertos en el arte. También se apreciará que uno o más de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas y/o diastereoméricas. Tales estereoisómeros y/o diastereómeros, así como sus antípodas ópticas deben considerarse dentro del alcance de la presente invención. También se apreciará bien que uno o más de estos compuestos se pueden convertir en sus sales y otros derivados basados en los grupos específicos presentes en los compuestos, que pueden comprender bien los expertos en el arte. Tales sales y/u otros derivados, según el caso, también deberían interpretarse dentro del alcance de la presente invención.

Esquema 1: Síntesis de los compuestos de fórmula general (I)

en la que "X" indica un grupo saliente apropiado tal como halógeno, mesilo, etc. R' representa un grupo alquilo o aralquilo apropiado tal como metilo, etilo, n-butilo, bencilo y similares.

- 5 El compuesto (III) se puede obtener por reducción parcial del grupo nitro del compuesto (II) usando técnicas generales descritas en la bibliografía. Los procedimientos preferidos implican la reducción usando metales en presencia de ácidos. Las técnicas más preferidas implican la reducción utilizando metal de Zn en presencia de un entorno ácido suave proporcionado por NH_4Cl en solventes tales como alcoholes, THF, acetonitrilo, agua, etc. o tratamiento con dihidrato de cloruro de estaño y trihidrato de acetato de sodio en una mezcla de solventes de THF: CH_3OH . La temperatura preferida para la reacción varía desde 0°C a 60°C .
- 10 Los compuestos de fórmula general (V) se pueden obtener por alquilación de (III) mediante un reactivo apropiado de fórmula $\text{R}_1\text{-X}$, en la que R_1 y "X" son como se definieron anteriormente, usando diversas técnicas reportadas en la biografía. Las técnicas más preferidas implican la alquilación en presencia de bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, etc. en solventes próticos tales como alcoholes y solventes apróticos tales como THF, acetonitrilo, DMF, etc.
- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (V) también se pueden obtener por desplazamiento directo del grupo saliente "X" de compuestos de fórmula general (IV) con derivado de hidroxilamina O-sustituido (NH_2OR_1). Las técnicas de desplazamiento implican la reacción de (IV) con NH_2OR_1 en presencia o ausencia de bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, etc. en presencia o ausencia de solventes tales como dioxano, DMF, tolueno, etc. La temperatura de reacción oscila entre 25°C y 150°C .
- 20 Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden obtener haciendo reaccionar (V) con cloruro de etilmalonilo usando diversas técnicas descritas en la biografía para el acoplamiento de cloruro de ácido. La técnica preferida implica la reacción usando bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, piridina, etc., en solventes tales como DCM, EDC, etc. Los compuestos de fórmula general (VI) también se pueden preparar haciendo reaccionar (V) con hidrógeno-malonato de etilo usando el procedimiento de acoplamiento de POCl_3 -piridina en presencia o ausencia de solvente(s) tal como DCM, EDC, CH_3CN y similares a 0 – 25°C .
- 25

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden obtener por ciclación de (VI) usando bases fuertes tales como alcóxidos metálicos (NaOCH_3 , NaOC_2H_5 , tert-butóxido de potasio y similares) en solvente(s) tales como metanol, etanol, tert-butanol y similares. La temperatura preferida oscila entre 0 – 40°C .

- 30 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener por amidación de (VII) con derivado de amina apropiado (VIII) usando diversas técnicas reportadas en la biografía. Los procedimientos preferidos implican calentamiento (VII) con (VIII) en presencia o ausencia de bases orgánicas tales como TEA, DIPEA y similares y en presencia o ausencia de solvente(s) tales como dioxano, tolueno, xileno, etc. Cuando (VIII) representa un derivado de aminoácido, el procedimiento preferido utiliza una base equimolar tal como metóxido de sodio con respecto al derivado de aminoácido y solvente(s) tal como dioxano, tolueno y similares.

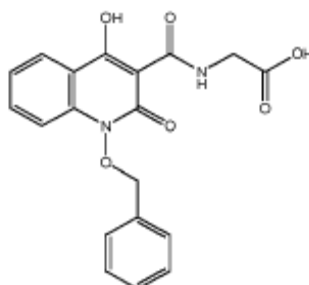
Alternativamente, los derivados de éster de aminoácido se pueden acoplar con (VII) usando los procedimientos descritos anteriormente seguido de la hidrólisis del grupo éster usando bases fuertes tales como NaOH, KOH, etc. en solvente(s) tales como agua, THF, metanol o mezcla de los mismos

5 La invención se explica con mayor detalle mediante los ejemplos que se dan a continuación, que se proporcionan a modo de ilustración solamente y, por lo tanto, no deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención.

Los datos espectrales de ^1H RMN proporcionados en los ejemplos (véanse más adelante) se registran usando un espectrómetro de 400 MHz (Bruker Topspin 2.0) y se reportan en escala δ . Se usa tetrametilsilano como estándar interno.

Ejemplo 1

10 Preparación del ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Etapa 1: Preparación del 2-(hidroxiamino)benzoato de etilo

15 A una solución en agitación de 2-nitrobenzoato de etilo (32.0 g, 0.164 mol), se le adicionó cloruro de amonio (22.28 g, 0.416 mol) en una mezcla de solvente de agua (240 mL) y THF (288 mL) en polvo de zinc (26.8 g, 0.410 mol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C–10 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua seguido de DCM y se filtró a través del lecho Hyflow. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 0–5% en hexano para obtener el compuesto base como un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 50%.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.24–4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.77–6.81 (m, 1H), 7.25–7.27 (dd, $J = 0.4$ y 7.6 Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.78–7.780 (dd, $J = 1.6$ y 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación del 2-(benciloxiamino)benzoato de etilo

25 A una suspensión en agitación de bromuro de bencilo (1.038 g, 6.07 mmol) y carbonato de cesio (2.70 g, 8.28 mmol) en DMF (4 mL) se le adicionó 2-(hidroxiamino)benzoato de etilo (1.0 g, 5.52 mmol) disuelto en 2 mL de DMF a RT y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 0–3% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 72%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.22–4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.86–6.90 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.45–7.48 (dd, $J = 1.6$ y 8.0 Hz, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.81–7.83 (dd, $J = 1.6$ y 8.0 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H).

30 Etapa 3: Preparación del 2-(N-(benciloxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)benzoato de etilo

35 A una solución en agitación de hidrógeno-malonato de etilo (0.6 g, 4.54 mmol) y 2-(benciloxiamino) benzoato de etilo (1.12 g, 4.13 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le adicionó piridina (1.3 g, 16.51 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0–10 °C. A esto se le adicionó POCl_3 (0.423 mL, 4.54 mmol) a 0–10 °C en 15–30 minutos. y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y destiló para obtener el producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 15% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 79%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.05–4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19–4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

Etapa 4: Preparación del 1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

- 5 A una solución en agitación de 2-(N-(benciloxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido) benzoato de etilo (1.3 g, 3.37 mmol) en MeOH (10 mL) se le adicionó metóxido de sodio (0.255 g, 4.72 mmol) lentamente a 20–25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El exceso de metanol se destiló y luego la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH₄Cl. El producto precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto base con un rendimiento del 58%.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.26–4.31 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 4H), 7.60–7.62 (dd, *J* = 1.6 y 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 8.01–8.04 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación del 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato de etilo

- 10 A una suspensión con agitación de 1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (700 mg, 2.063 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (387 mg, 2.77 mmol) en dioxano (5 mL) se le adicionó DIPEA (0.660 ml, 3.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante 12 h. El solvente de la mezcla de reacción se destiló para obtener un producto en bruto que se purificó luego en columna usando EtOAc al 15% en hexano para obtener el producto base con un rendimiento del 37%.

- 15 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.14–4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.40–7.47 (m, 4H), 7.63–7.67 (m, 3H), 7.84–7.88 (m, 1H), 8.10–8.12 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H).

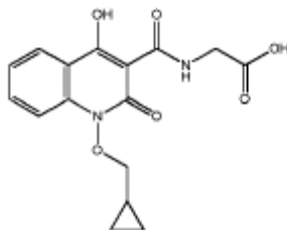
Etapa 6: Preparación del ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

- 20 A una solución en agitación de 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido) acetato de etilo (500 mg, 1.261 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó una solución de hidróxido de sodio (126 mg, 3.15 mmol) en agua (5 mL) y se agitó a 25–30°C, durante 2 h. El solvente orgánico se separó por destilación seguido de la adición de agua helada. La mezcla de reacción se acidificó a continuación usando HCl diluido hasta pH 2–3. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto base con un rendimiento del 80%.

- 25 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 4.17 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.39–7.46 (m, 4H), 7.63–7.66 (m, 3H), 7.83–7.85 (dd, *J* = 2 y 7.6 Hz, 1H), 8.10–8.13 (dd, *J* = 1.2 y 8 Hz, 1H), 10.29 (t, 1H).

Ejemplo 2

Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Etapa 1: Preparación del (yodometil)ciclopropano

- 30 A una solución en agitación de ciclopropilmetanol (30 g, 0.416 mol) en solvente de acetona (60 mL) se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (35.7 ml, 0.46 moles) y la mezcla de reacción se enfrió a –15 a –20 °C. A esto se le adicionó una solución de TEA (63.8 ml, 0.46 mol) en acetona (60 mL) a –15 a –20 °C en 2 h y se continuó la agitación durante 1 hora más. La sal precipitada se filtró. El filtrado se diluyó con acetona (600 mL) y se transfirió a otro matraz. A esto se le adicionó yoduro de sodio (68.6 g, 0.46 mol) a RT y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio, se separó y destiló para obtener el compuesto base como un líquido de color amarillo con un rendimiento del 66%.

¹H RMN (CDCl₃): 0.29–0.31 (m, 2H), 0.79–0.83 (m, 2H), 1.29–1.33 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación del 2-(hidroxiamino)benzoato de etilo

- 40 A una solución en agitación de 2-nitrobenzoato de etilo (1.0 g, 5.12 mmol), acetato de sodio trihidratado (4.18 g, 30.7 mmol) en una mezcla de solventes de MeOH (7 ml) y THF (7 ml) se le adicionó cloruro de estaño dihidrato

(3.47 g, 15.37 mmol) lentamente a 10–20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25–30 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se alcalinizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se agitó con hexano para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 80%.

5 Etapa 3: Preparación del 2-((ciclopropilmetoxi)amino)benzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-2) usando el producto de la etapa 1 descrita anteriormente y 2-(hidroxiamino)benzoato de etilo con un rendimiento del 50%.

10 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0.31 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 1.10–1.17 (m, 1H), 3.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25–4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.81–7.83 (dd, *J* = 1.6 y 8.0 Hz, 1H) 9.27 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del 2-(N-(ciclopropilmetoxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)benzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-3) usando el producto de la etapa 3 descrita anteriormente con un rendimiento del 85%.

15 ¹HRMN (DMSO-*d*₆): 0.22–0.25 (m, 2H), 0.45–0.50 (m, 2H), 1.01–1.07 (m, 1H), 1.16–1.27 (m, 6H), 3.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.10–4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.18–4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación del 1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 4) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente con un rendimiento del 75%.

20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0.32–0.40 (m, 2H), 0.45–0.50 (m, 2H), 1.22–1.28 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.31–4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.78–7.82 (m, 1H), 8.05–8.07 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H).

Etapa 6: Preparación del 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acetato de etilo

25 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-5) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente con un rendimiento del 70%.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0.39 (m, 2H), 0.56–0.61 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25–1.30 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.12–4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H) 7.39–7.43 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 8.08–8.11 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H).

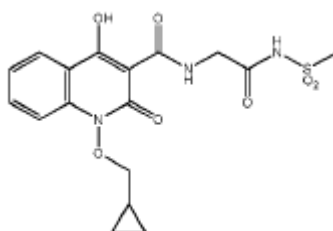
30 Etapa 7: Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-6) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 90%.

35 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 0.38–0.40 (m, 2H), 0.57–0.61 (m, 2H), 1.27–1.30 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 12.98 (bs, 1H).

Ejemplo 3

Preparación de la 1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-N-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

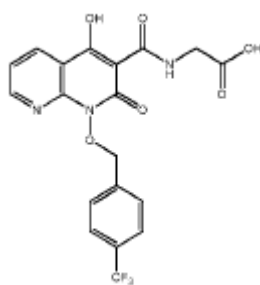


A una solución en agitación del producto del ejemplo-2 (600 mg, 1.806 mmol) en DMF (6 mL) se le adicionó metanosulfonamida (206 mg, 2.167 mmol), DMAP (110 mg, 0.903 mmol), 4-etilmorfolina (624 mg, 5.42 mmol) y EDCI.HCl (415 mg, 2.167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó por la técnica de HPLC preparativa para obtener el compuesto base con un rendimiento del 41%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 0.37–0.40 (m, 2H), 0.57–0.61 (m, 2H), 1.27–1.30 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H). ESI/MS m/z 410 (M+H)+.

Ejemplo 4

10 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido) acético



Etapa 1: Preparación del 2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona

15 A una solución en agitación de N-hidroxitalamida (5.25 g, 32.3 mmol) en DMF (30 mL) se le adicionó carbonato de cesio (15.80 g, 48.5 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (5 ml, 32.3 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. y luego se diluyó con agua. El producto precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto base con un rendimiento del 87%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 5.28 (s, 2H), 7.75–7.80 (m, 4H), 7.87 (m, 4H).

Etapa 2: Preparación de la O-(4-(trifluorometil)bencil)hidroxilamina

20 A una solución en agitación de 2-((4-(trifluorometil) bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (9 g, 28.0 mmol) en etanol (90 mL) se le adicionó hidrato de hidracina (1.543 g, 30.8 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener el compuesto base con un rendimiento del 68%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 4.65 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

25 Etapa 3: Preparación del 2-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)amino)nicotinato de etilo

30 La mezcla de 2-cloronicotinato de etilo (1.4 g, 7.54 mmol) y O-(4-(trifluorometil)bencil)hidroxilamina (2.163 g, 11.31 mmol) se calentó a 120 °C, durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó en columna usando 15–20% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 41%. ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.23–4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.93–6.96 (dd, $J = 4.8$ y 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.76 (m, 4H), 8.13–8.16 (dd, $J = 1.6$ y 7.6 Hz, 1H), 8.47–8.48 (dd, $J = 1.6$ y 7.6 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del 2-(3-etoxi-3-oxo-N-((4-(trifluorometil) bencil)oxi) propanamido)nicotinato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-3) usando el producto de la etapa 3 descrita anteriormente con un rendimiento del 72%.

35 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.04–4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21–4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.54–7.57 (dd, $J = 4.8$ y 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.20–8.23 (dd, $J = 1.6$ y 7.6 Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación del 4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-4) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente con un rendimiento del 65%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.07–4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.11–7.14 (dd, $J = 4.8$ y 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

- 5 Etapa 6: Preparación del 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)encil)oxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acetato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-5) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente con un rendimiento del 56%.

- 10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.14–4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.50–7.53 (dd, $J = 4.8$ y 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.51–8.54 (dd, $J = 1.6$ y 7.6 Hz, 1H), 8.89–8.90 (dd, $J = 1.6$ y 4.8 Hz, 1H), 10.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

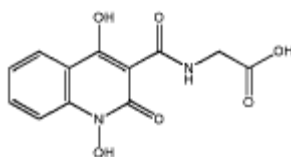
Etapa 7: Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)encil)oxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético

- 15 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-6) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 67%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.49–7.52 (dd, $J = 4.4$ y 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.51–8.54 (dd, $J = 2.0$ y 8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 10.19 (bs, 1H).

Ejemplo 5

Preparación del ácido 2-(1,4-dihidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético

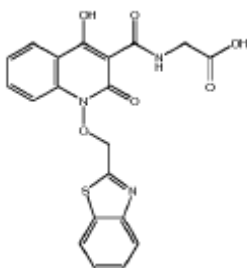


- 20 A una solución en agitación del producto del ejemplo-1 (383 mg, 1.261 mmol) en MeOH solvente (2 mL) se le adicionó 10% de Pd/C (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h en atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho Hyflow. La capa orgánica se destiló para obtener el compuesto base como sólido con un rendimiento del 57%.

- 25 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.44 (bs, 1H).

Ejemplo 6

Preparación del ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 30 Etapa 1: Preparación del 2-((benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)amino)benzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-2) usando 2-(hidroxiamino)benzoato de etilo y 2-(clorometil)benzo [d] tiazol con un rendimiento del 52%.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.22–4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.83–7.86 (dd, $J = 1.6$ y 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.26 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación del 2-(N-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)benzoato de etilo

- 5 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-3) usando el producto de la etapa 1 descrita anteriormente con un rendimiento del 77%.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.02–4.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.21–4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.45–7.56 (m, 4H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

- 10 Etapa 3: Preparación del 1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-4) usando el producto de la etapa 2 descrita anteriormente con un rendimiento del 63%. ESI/MS m/z 397 (M + H)⁺.

Etapa 4: Preparación del 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato de tert-butilo

- 15 A una suspensión con agitación de 1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (930 mg, 2.346 mmol), 2-aminoacetato de tert-butilo (369 mg, 2.82 mmol) en dioxano (5 mL) se le adicionó DIPEA (410 μl , 2.346 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, durante 12 h. El solvente de la mezcla de reacción se destiló para obtener un producto en bruto que se purificó luego en columna usando EtOAc al 15% en hexano para obtener el producto base con un rendimiento del 43%.

- 20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.44 (s, 9H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.51–7.54 (m, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81–7.83 (m, 1H), 8.06–8.08 (m, 1H), 8.11–8.13 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 8.18–8.21 (m, 1H), 10.19 (t, 1H).

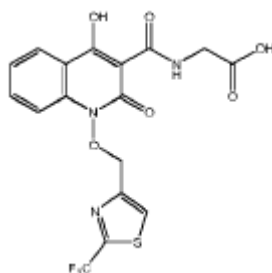
Etapa 5: Preparación del ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético

- 25 A una solución en agitación de 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acetato de tert-butilo (0.3 g, 0.623 mmol) en DCM (2 ml) se adicionó TFA (3.36 ml, 43.6 mmol) lentamente a 20–25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El exceso de solvente se destiló y luego se diluyó con agua. El producto precipitado se filtró para obtener el producto en bruto que luego se recristalizó en EtOH: EtOAc para obtener el producto base con un rendimiento del 87%.

- 30 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50–7.59 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 8.08–8.11 (dd, $J = 1.2$ y 10.0 Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.18–8.21 (m, 1H), 10.20 (t, 1H), 12.96 (bs, 1H).

Ejemplo 7

- 35 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético



Etapa 1: Preparación del 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo

- 40 A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroetanotioamida de etilo (0.35 g, 2.71 mmol) en THF (12 ml) se le adicionó etilbromo piruvato (0.375 ml, 2.98 mmol) a RT. La mezcla de reacción se calentó a 90–100 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto

en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 0–2% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 42%.

¹HRMN (CDCl₃): 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.44–4.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación del (2–(trifluorometil)tiazol–4–il)metanol

- 5 A una solución en agitación de 2–(trifluorometil)tiazol–4–carboxilato de etilo (1.0 g, 4.44 mmol) en THF (10 ml) se le adicionó LiAlH₄ (0.169 g, 4.44 mmol) a 0–10°C y se agitó por 1 hora a RT. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con una solución saturada de sulfato de sodio hasta que se observó el precipitado. Los precipitados obtenidos se filtraron y el filtrado se evaporó para obtener el producto deseado con un rendimiento del 56%.

¹HRMN (CDCl₃): 2.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H).

- 10 Etapa 3: Preparación del 4–(bromometil)–2–(trifluorometil)tiazol

- 15 A una solución en agitación de (2–(trifluorometil)tiazol–4–il) metanol (550 mg, 3.00 mmol) en DCM (5 ml) se le adicionó PBr₃ (0.283 ml, 3.00 mmol) a 0–5 °C en 5–10 min. y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y destiló para obtener el producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 0–2% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 36%.

¹HRMN (CDCl₃): 4.61 (s, 2H), 7.57 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del 2–((2–(trifluorometil)tiazol–4–il)metoxi) amino)benzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo–1 (etapa–2) usando 2–(hidroxiamino) benzoato de etilo y el producto de la etapa 3 descrita anteriormente con un rendimiento del 52%.

- 20 ¹H RMN (DMSO–*d*₆): 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.23–4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

Etapa 5: Preparación del etil 2–(3–etoxi–3–oxo–N–((2–(trifluorometil) tiazol–4–il)metoxi)propanamido) benzoato de etilo

- 25 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo–1 (etapa–3) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente con un rendimiento del 78%.

¹H RMN (DMSO–*d*₆): 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.06–4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.20–4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.62–7.66 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H).

- 30 Etapa 6: Preparación del 4–hidroxi–2–oxo–1–((2–(trifluorometil)tiazol–4–il)metoxi)–1,2–dihidroquinolina–3–carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo–1 (etapa–4) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente con un rendimiento del 62%.

¹H RMN (DMSO–*d*₆): 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.03–4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.86–7.89 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

- 35 Etapa 7: Preparación del 2–(4–hidroxi–2–oxo–1–((2–(trifluorometil)tiazol–4–il)metoxi)–1,2–dihidroquinolina–3–carboxamido)acetato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo–1 (etapa–5) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 79%.

- 40 ¹H RMN (DMSO–*d*₆): 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.15–4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72–7.77 (m, 1H), 8.06–8.09 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.27 (t, 1H).

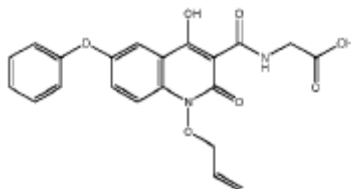
Etapa 8: Preparación del ácido 2–(4–hidroxi–2–oxo–1–((2–(trifluorometil)tiazol–4–il)metoxi)–1,2–dihidroquinolina–3–carboxamido)acético

- 45 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo–1 (etapa–6) usando el producto de la etapa 7 descrita anteriormente con un rendimiento del 86%.

^1H RMN (DMSO- d_6): 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72–7.76 (m, 1H), 8.06–8.09 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.23 (t, 1H).

Ejemplo 8

Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



5

Etapa 1: Preparación del 2-nitro-5-fenoxibenzoato de etilo

A una suspensión en agitación de 5-cloro-2-nitrobenzoato de etilo (15 g, 65.3 mmol) y K_2CO_3 (13.54 g, 98 mmol) en DMF (5 ml) se le adicionó fenol (6.76 g, 71.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener el producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 10% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 36%.

10

^1H RMN (DMSO- d_6): 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.27–4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20–7.23 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.49–7.53 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del 2-(hidroxiamino)-5-fenoxibenzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-1) usando el producto de la etapa 1 descrita anteriormente. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 3: Preparación del 2-((aliloxi)amino)-5-fenoxibenzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo-1 (etapa-2) usando el producto de la etapa 2 descrita anteriormente.

20

^1H RMN (DMSO- d_6): 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.22–4.27 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.37–4.4 (m, 2H), 5.27–5.30 (m, 1H), 5.35–5.40 (m, 1H), 6.00–6.07 (m, 1H), 6.92–7.07 (m, 2H), 7.07–7.11 (m, 1H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.44–7.45 (m, 1H), 9.65 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del 2-(N-(aliloxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)-5-fenoxibenzoato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 3) usando el producto de la etapa 3 descrita anteriormente. El producto en bruto fue usado directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa 5: Preparación del 1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 4) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente. ESI/MS m/z 382 (M + H) $^+$.

30

Etapa 6: Preparación del 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 5) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente. ESI/MS m/z 439.1 (M + H) $^+$.

Etapa 7: Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

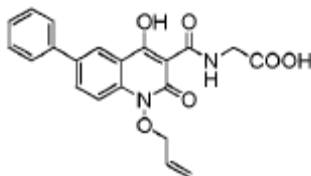
El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 6) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 78%.

35

^1H RMN (DMSO- d_6): 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.48–5.52 (dd, $J = 1.2$ y 17.2 Hz, 1H), 6.12–6.22 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36–7.46 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.60–7.63 (dd, $J = 2.4$ y 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 9

Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Etapa 1: Preparación del 4-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo

- 5 A una solución en agitación de 5-cloro-2-nitrobenzoato de etilo (2 g, 8.71 mmol) y ácido fenilborónico (2.142 g, 17.42 mmol) en DMF (20 ml) se le adicionó K_3PO_4 (2.77 g, 13.07 mmol), acetato de paladio (0.098 g, 0.436 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (4.21 g, 13.07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C, durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 10% en hexano para obtener el compuesto base con un rendimiento del 89%.

10 1H RMN (DMSO- d_6): 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.32–4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48–7.57 (m, 3H), 7.80–7.83 (m, 2H), 8.08–8.10 (m, 2H), 8.16–8.19 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación del 4-(hidroxiamino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo

- 15 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 1) usando el producto de la etapa 1 descrita anteriormente. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación del 4-((aliloxi)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 2) usando el producto de la etapa 2 descrita anteriormente. ESI/MS m/z 297.9 (M + H) $^+$.

Etapa 4: Preparación del 4-(N-(aliloxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo

- 20 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 3) usando el producto de la etapa 3 descrita anteriormente. ESI/MS m/z 412.0 (M + H) $^+$.

Etapa 5: Preparación del 1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 4) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente. ESI/MS m/z 366.0 (M + H) $^+$.

- 25 Etapa 6: Preparación del 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 5) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente.

30 1H RMN (DMSO- d_6): 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.14–4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.38–5.41 (dd, $J = 0.8$ y 10.0 Hz, 1H), 5.49–5.53 (dd, $J = 1.2$ y 17.2 Hz, 1H), 6.16–6.23 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.74–7.76 (dd, $J = 1.6$ y 8.8 Hz, 3H), 8.17–8.20 (dd, $J = 2.0$ y 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.28 (t, 1H).

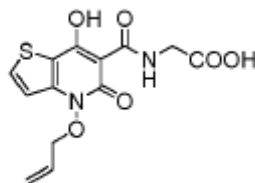
Etapa 7: Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

- 35 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 6) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 79%.

1H RMN (DMSO- d_6): 4.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.38–5.40 (m, 1H), 5.33–5.49 (dd, $J = 1.6$ y 17.2 Hz, 1H), 6.14–6.24 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49–7.52 (m, 2H), 7.27–7.75 (m, 3H), 8.16–8.19 (dd, $J = 2.0$ y 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 10.25 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 12.98 (bs, 1H).

Ejemplo 10

Preparación del ácido 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



Etapa 1: Preparación del 3-nitrotiofeno-2-carboxilato de metilo

- 5 A una solución en agitación de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (5 g, 31.8 mmol) en HCl concentrado (4.77 ml) se le adicionó solución acuosa de nitrito de sodio (2.195 g, 31.8 mmol) lentamente a 0–5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0–5 °C, durante 1 h. A esta se le adicionó solución acuosa de tetrafluoroborato de sodio (5.24 g, 47.7 mmol) en un lote. Después de 30 minutos, el producto precipitado se filtró. El producto se adicionó a la suspensión en agitación de bronce de cobre (6.06 g, 95 mmol) y nitrito de sodio (26.3 g, 382 mmol) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y se filtró a través de un lecho Hyflow. La capa orgánica se separó y destiló para obtener un producto en bruto que se purificó en columna usando EtOAc al 0–5% en hexano para obtener el compuesto base como un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 63%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 3.86 (s, 3H), 7.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del 3-(hidroxiamino)tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 1) usando el producto de la etapa 1 descrita anteriormente. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación del 3-(aliloxi)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 2) usando el producto de la etapa 2 descrita anteriormente con un rendimiento del 49%.

- 20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 3.86 (s, 3H), 4.36–4.38 (m, 2H), 5.25–5.28 (m, 1H), 5.32–5.38 (m, 1H), 5.96–6.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del 3-(N-(aliloxi)-3-etoxi-3-oxopropanamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 3) usando el producto de la etapa 3 descrita anteriormente. ESI/MS *m/z* 328.0 (M + H)⁺.

- 25 Etapa 5: Preparación del 4-(aliloxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxilato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 4) usando el producto de la etapa 4 descrita anteriormente con un rendimiento del 68%.

- 30 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.31–4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.32–5.34 (dd, *J* = 0.8 y 10.0 Hz, 1H), 5.40–5.45 (dd, *J* = 1.2 y 18.4 Hz, 1H), 6.07–6.14 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 13.36 (bs, 1H).

Etapa 6: Preparación del 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acetato de etilo

El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 5) usando el producto de la etapa 5 descrita anteriormente con un rendimiento del 62%.

- 35 ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.13–4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.42–5.46 (dd, *J* = 1.6 y 17.2 Hz, 1H), 6.09–6.19 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H).

Etapa 7: Preparación del ácido 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético

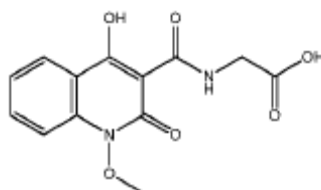
- 40 El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 (etapa 6) usando el producto de la etapa 6 descrita anteriormente con un rendimiento del 75%.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.42–5.47 (dd, $J = 0.8$ y 16.8 Hz, 1H), 6.11–6.17 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 10.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 12.94 (bs, 1H).

- 5 Utilizando materiales de partida apropiados y modificaciones apropiadas del procedimiento descrito en los ejemplos anteriores, que incluyen la adición y/o eliminación apropiadas de las etapas según sea necesario, dentro del alcance de una persona experta en el arte, se prepararon los siguientes compuestos en una manera análoga.

Ejemplo 11

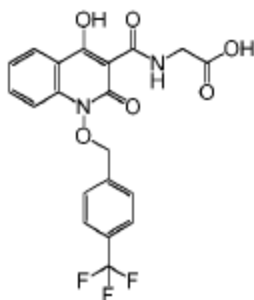
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 10 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.01 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 10.25 (t, 1H).

Ejemplo 12

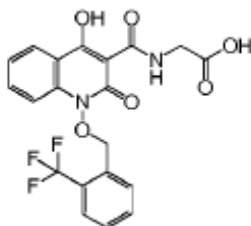
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)encil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82–7.90 (m, 5H), 8.11–8.13 (dd, $J = 1.2$ y 8 Hz, 1H), 10.27 (t, 1H).

Ejemplo 13

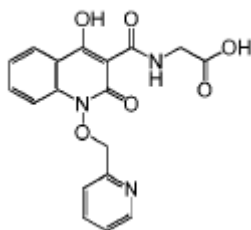
- 20 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((2-(trifluorometil)encil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.79–7.85 (m, 3H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.22 (t, 1H).

Ejemplo 14

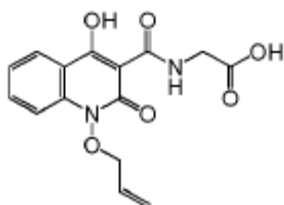
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.38–7.45 (m, 2H), 7.71–7.74 (m, 2H), 7.81–7.85 (m, 1H), 7.87–7.91 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 10.27 (t, 1H).

5 Ejemplo 15

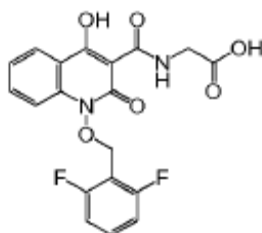
Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.14 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.12–6.22 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.25 (t, 1H).

10 Ejemplo 16

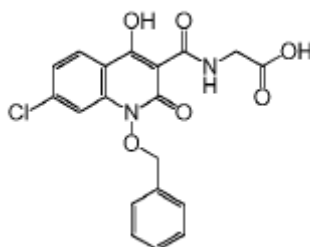
Preparación del ácido 2-(1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.17 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5.4 (s, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.50–7.56 (m, 2H), 7.78–7.82 (m, 1H), 8.07–8.10 (dd, $J = 1.2$ y 8 Hz, 1H), 10.22 (t, 1H).

15 Ejemplo 17

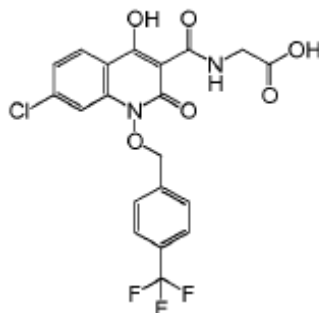
Preparación del ácido 2-(1-(benciloxi)-7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.41–7.53 (m, 5H), 7.62 (t, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.21 (t, 1H).

Ejemplo 18

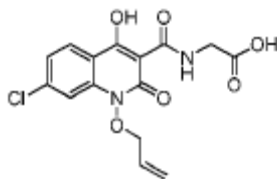
- 5 Preparación del ácido 2-(7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.18 (t, 1H).

Ejemplo 19

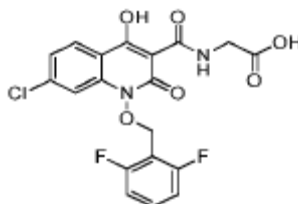
- 10 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.36 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.14–6.20 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.29 (t, 1H).

Ejemplo 20

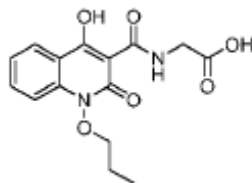
- 15 Preparación del ácido 2-(7-cloro-1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.40–7.43 (dd, $J = 2.0$ y $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53–7.59 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.13 (t, 1H), 12.95 (bs, 1H).

- 20 Ejemplo 21

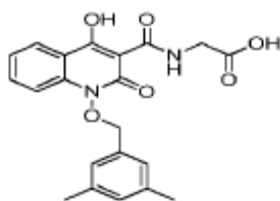
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 1.06 (t, 3H), 1.79–1.87 (m, 2H), 4.12–4.16 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 – 7.89 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, $J = 0.8$ y $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.25 (t, 1H).

Ejemplo 22

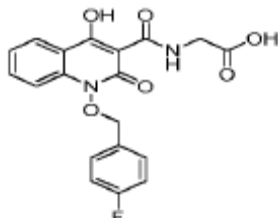
- 5 Preparación del ácido 2-(1-((3,5-dimetilbencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 2.32 (s, 6H), 4.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.13 (t, 1H), 10.29 (t, 1H), 12.95 (bs, 1H).

Ejemplo 23

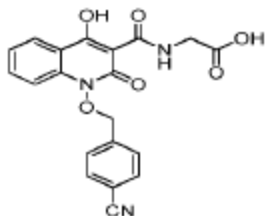
- 10 Preparación del ácido 2-(1-((4-fluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69–7.73 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.28 (t, 1H),

Ejemplo 24

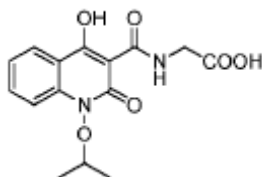
- 15 Preparación del ácido 2-(1-((4-cianobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 3H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.23 (t, 1H).

Ejemplo 25

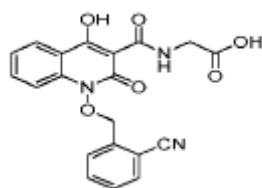
- 20 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-isopropoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.77–4.83 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.08–8.10 (dd, J = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.26 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 12.91 (bs, 1H).

Ejemplo 26

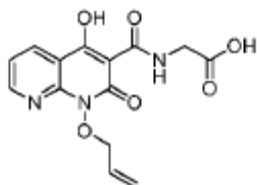
- 5 Preparación del ácido 2-(1-(2-cianobencil)oxy)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.58–7.66 (m, 2H), 7.76–7.83 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.924 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10–8.12 (dd, J = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.21 (t, 1H).

Ejemplo 27

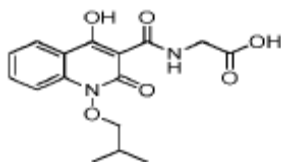
- 10 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.40–5.44 (m, 1H), 6.09–6.18 (m, 1H), 7.46–7.50 (dd, J = 4.4 y 7.6 Hz, 1H), 8.48–8.50 (dd, J = 1.6 y 8.0 Hz, 1H), 8.85–8.86 (dd, J = 1.6 y 4.4 Hz, 1H), 10.18 (t, 1H), 12.98 (bs, 1H).

15 Ejemplo 28

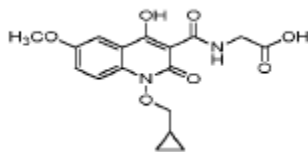
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-isobutoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 1.07 (d, 6H), 2.13–2.21 (m, 1H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.10–8.12 (dd, J = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.25 (t, 1H).

20 Ejemplo 29

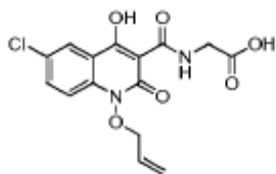
Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.57 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 1.23–1.28 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 10.33 (t, 1H), 12.95 (bs, 1H).

Ejemplo 30

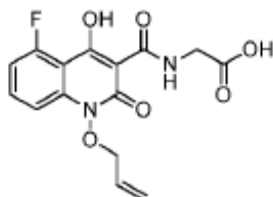
- 5 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.10–6.21 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.21 (t, 1H).

Ejemplo 31

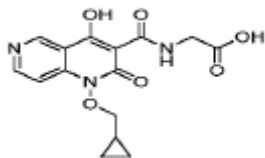
- 10 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-5-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.12–6.17 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.26 (t, 1H).

Ejemplo 32

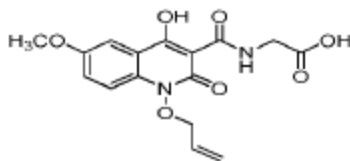
- 15 Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.35–0.39 (m, 2H), 0.56–0.61 (m, 2H), 1.23–1.30 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.06 (t, 1H).

Ejemplo 33

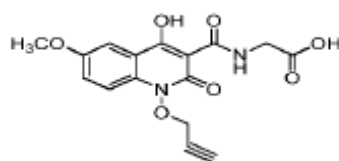
- 20 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 3.85 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.35–5.38 (m, 1H), 5.45–5.50 (dd, $J = 1.2$ y 16.8 Hz, 1H), 6.10–6.20 (m, 1H), 7.33–7.62 (m, 3H), 10.32 (t, 1H).

Ejemplo 34

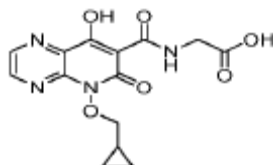
- 5 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 3.66–3.71 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.03 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 10.24 (t, 1H).

10 Ejemplo 35

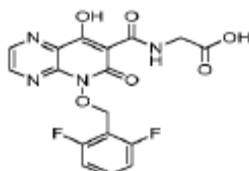
- Preparación del ácido 2-(5-(ciclopropilmetoxi)-8-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético



- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.36–0.37 (m, 2H), 0.55–0.59 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.97 (bs, 1H).

Ejemplo 36

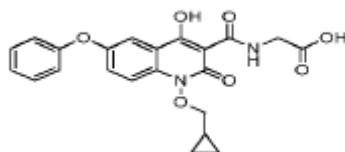
- Preparación del ácido 2-(5-((2,6-difluorobencil)oxi)-8-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidropirido [2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético



- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.11 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.13 (t, 1H).

Ejemplo 37

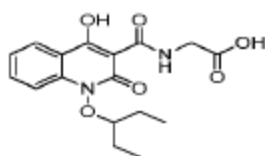
- Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.38–0.39 (m, 2H), 0.58–0.62 (m, 2H), 1.23–1.30 (m, 1H), 4.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60–7.63 (dd, J = 2.4 y 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 10.28 (t, 1H).

5 Ejemplo 38

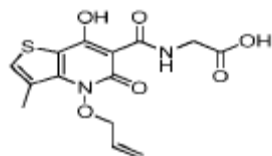
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(pentan-3-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.94 (t, 6H), 1.58–1.64 (m, 2H), 1.67–1.76 (m, 2H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.45–4.51 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.23 (t, 1H), 12.93 (bs, 1H).

10 Ejemplo 39

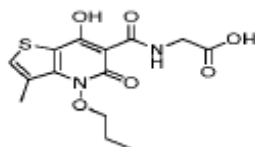
Preparación del ácido 2-(4-(aliloxi)-7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 2.47 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.36 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.45–5.50 (dd, J = 1.2 y 17.2 Hz, 1H), 6.02–6.09 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H).

Ejemplo 40

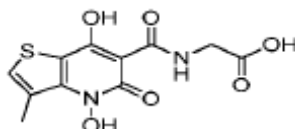
Preparación del ácido 2-(7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



20 ^1H RMN (CD $_3$ OD): 1.07 (t, 3H), 1.84–1.90 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.67 (s, 1H).

Ejemplo 41

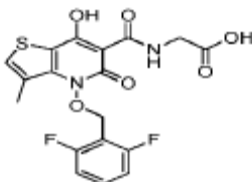
Preparación del ácido 2-(4,7-dihidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



^1H RMN (CD_3OD): 2.53 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 7.62 (s, 1H).

Ejemplo 42

Preparación del ácido 2-(4-((2,6-difluorobencil)oxi)-7-hidroxi-3-metil-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético

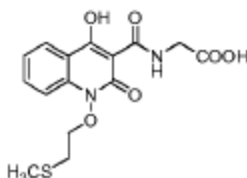


5

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2.27 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 10.19 (t, 1H).

Ejemplo 43

Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-(2-(metil)eto)xi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

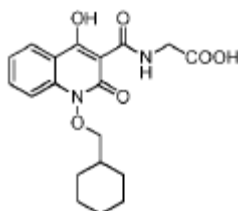


10

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2.16 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.88 (dd, $J = 7.2$ y 14.4 Hz, 1H), 8.08-8.10 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.21 (t, 1H), 12.9 (bs, 1H).

Ejemplo 44

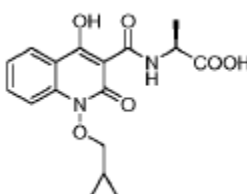
15 Preparación del ácido 2-(1-(ciclohexilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.13-1.35 (m, 5H), 1.65-1.76 (m, 3H), 1.88-1.91 (bd, 3H), 3.98-4.038 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.09-8.12 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 10.25 (t, 1H), 13.06 (bs, 1H).

20 Ejemplo 45

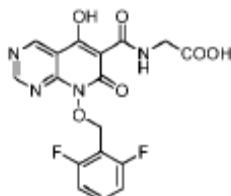
Preparación del ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.38–0.40 (dd, $J = 4.0$ y 5.6 Hz, 2H), 0.57–0.60 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.38 (d, 1H).

Ejemplo 46

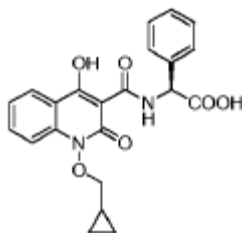
- 5 Preparación del ácido 2-(8-((2,6-difluorobencil)oxi)-5-hidroxi-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.19–7.10 (m, 2H), 7.55–7.47 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.94–9.85 (m, 1H).

10 Ejemplo 47

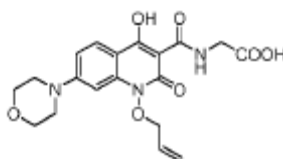
Preparación del ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-fenilacético



- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.41 (m, 2H), 0.57–0.61 (m, 2H), 1.27–1.31 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 6H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 1H), 8.10–8.08 (dd, $J = 0.8$ y 8.0 Hz, 1H), 10.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 48

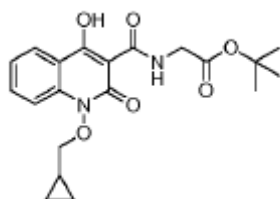
Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-7-morfolino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 3.40 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.77 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 4.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.35–5.38 (dd, $J = 1.6$ y 10.4 Hz, 1H), 5.46–5.51 (dd, $J = 1.2$ y 16 Hz, 1H), 6.14–6.20 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.05–7.08 (dd, $J = 2.0$ y 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 10.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 49

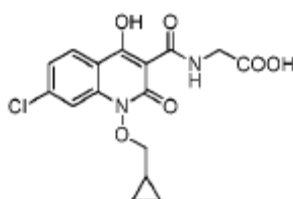
Preparación del tert-butil-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.39 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.56–0.61 (m, 2H), 1.26–1.30 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 4.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, J = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

5 Ejemplo 50

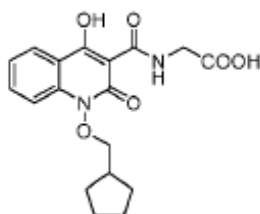
Preparación del ácido 2-(7-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.30–0.55 (m, 2H), 0.59–0.61 (m, 2H), 1.23–1.35 (m, 1H), 4.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43–7.46 (dd, J = 2.0 y 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 12.95 (bs, 1H).

Ejemplo 51

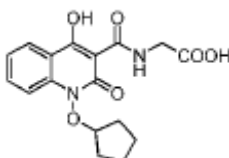
Preparación del ácido 2-(1-(ciclopentilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.56–1.63 (m, 6H), 1.81–1.86 (m, 2H), 2.49–2.52 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86–7.90 (m, 1H), 8.10–8.12 (dd, J = 1.2 y 2.4 Hz, 1H), 10.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

Ejemplo 52

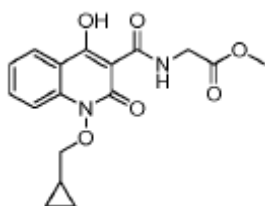
Preparación del ácido 2-(1-(ciclopentiloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.75–1.80 (m, 2H), 1.82–1.89 (m, 4H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.10–5.13 (m, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84–7.88 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, J = 1.6 y 8.4 Hz, 1H), 10.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 12.95 (bs, 1H).

Ejemplo 53

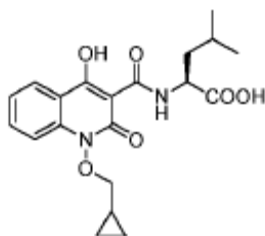
25 Preparación del metil-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acetato



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.3–0.6 (m, 2H), 0.79–0.80 (m, 2H), 0.56–0.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 54

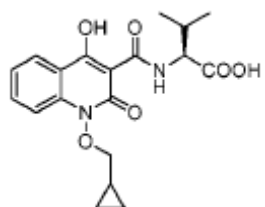
Preparación del ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-4-metilpentanoico



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.2–0.4 (m, 2H), 0.5–0.6 (m, 2H), 0.92–0.95 (dd, $J = 6.0$ y 8.0 Hz, 6H), 1.26–1.31 (m, 1H), 1.67–1.73 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.51–4.56 (dd, $J = 6.8$ y 14.4 Hz, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 55

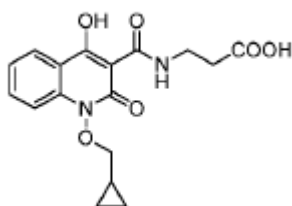
Preparación del ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-3-metilbutanoico



15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.2–0.5 (m, 2H), 0.6–0.9 (m, 2H), 1.15–1.26 (m, 6H), 1.27–1.32 (m, 1H), 2.24–2.30 (m, 1H), 4.02–4.09 (m, 2H), 4.45–4.49 (dd, $J = 4.8$ y 8.4 Hz, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 1H), 8.09–8.11 (dd, $J = 0.8$ y 8.0 Hz, 1H), 10.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

Ejemplo 56

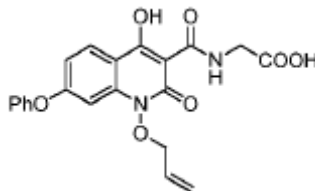
20 Preparación del ácido 3-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.34–0.39 (m, 2H), 0.56–0.61 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 1H), 2.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.55–3.60 (dd, $J = 6.4$ y 12.8 Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 10.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H).

Ejemplo 57

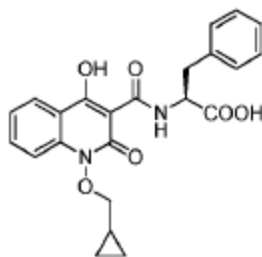
- 5 Preparación del ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.23–5.35 (m, 2H), 5.88–5.98 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.13 (bs, 1H).

10 Ejemplo 58

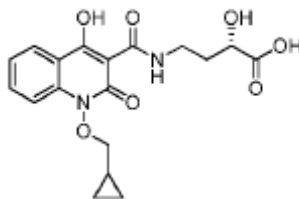
Preparación del ácido (S)-2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-3-fenilpropanoico



- 15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.35–0.38 (m, 2H), 0.56–0.59 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.80–4.82 (m, 1H), 7.20–7.30 (m, 5H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84–7.86 (m, 1H), 8.07–8.09 (dd, $J = 0.8$ y 8.0 Hz, 1H), 10.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 59

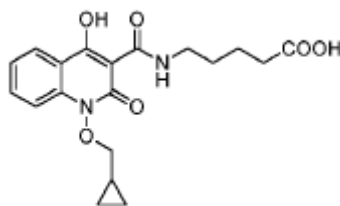
Preparación del ácido (S)-4-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-hidroxibutanoico.



- 20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.3–0.4 (m, 2H), 0.5–0.7 (m, 2H), 1.22–1.30 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H), 1.91–2.02 (m, 1H), 3.47–3.52 (dd, $J = 6.4$ y 13.2 Hz, 2H), 4.00–4.05 (m, 3H), 5.42 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.01 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 12.46 (bs, 1H).

Ejemplo 60

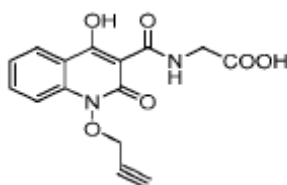
- 25 Preparación del ácido 5-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)pentanoico



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.35–0.39 (m, 2H), 0.56–0.59 (m, 2H), 1.27–1.33 (m, 1H), 1.57 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H), 8.08–8.10 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 12.03 (bs, 1H).

5 Ejemplo 61

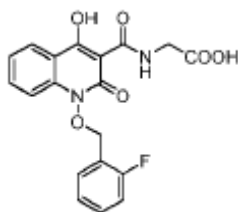
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 3.59 (bs, 1H), 4.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.37 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.82 (bs, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.19 (bs, 1H).

10 Ejemplo 62

Preparación del ácido 2-(1-((2-fluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

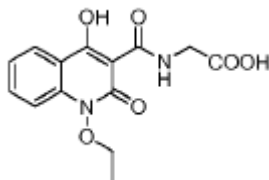


^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 8.08–8.11 (dd, $J = 0.8$ y 8.0 Hz, 1H), 10.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

15

Ejemplo 63

Preparación del ácido 2-(1-etoxi-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

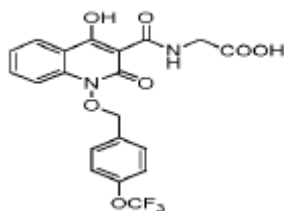


^1H RMN (DMSO- d_6): 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.21–4.26 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).

20

Ejemplo 64

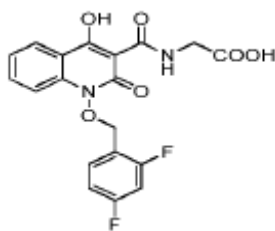
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78–7.86 (m, 3H), 8.10–8.12 (dd, J = 1.2 y 8.4 Hz, 1H), 10.27 (t, J = 5.4 Hz, 1H).

Ejemplo 65

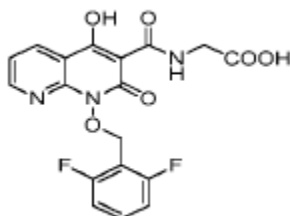
- 5 Preparación del ácido 2-(1-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.15 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.14–7.19 (m, 1H), 7.34–7.45 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72–7.78 (m, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.24 (bs, 1H).

Ejemplo 66

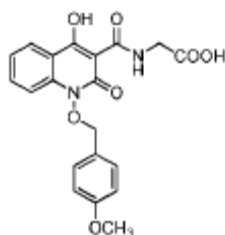
- 10 Preparación del ácido 2-(1-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 4.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40–7.51 (m, 2H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.11 (bs, 1H).

15 Ejemplo 67

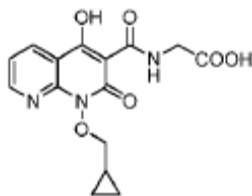
- Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-((4-metoxibencil)oxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6): 3.78 (s, 3H), 4.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H), 8.09–8.12 (dd, J = 1.2 y 8.0 Hz, 1H), 10.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 12.96 (bs, 1H).

Ejemplo 68

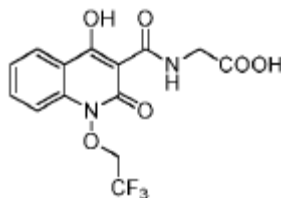
Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético



5 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.36–0.39 (m, 2H), 0.54–0.59 (m, 2H), 1.23–1.28 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.45–7.48 (dd, $J = 4.4$ y 7.6 Hz, 1H), 8.47–8.49 (dd, $J = 2.0$ y 8.0 Hz, 1H), 8.84–8.85 (dd, $J = 1.6$ y 4.4 Hz, 1H), 10.19 (bs, 1H).

Ejemplo 69

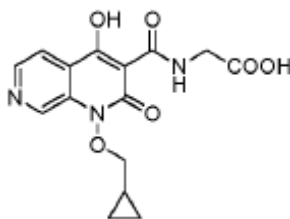
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



10 ^1H RMN (DMSO- d_6): 4.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.99–5.06 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.44 (bs, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 8.12–8.14 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.11 (bs, 1H).

Ejemplo 70

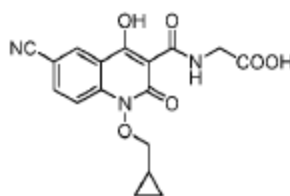
Preparación del ácido 2-(1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxamido)acético



15 ^1H RMN (DMSO- d_6): 0.36–0.39 (m, 2H), 0.57–0.60 (m, 2H), 1.29–1.35 (m, 1H), 4.11–4.14 (m, 4H), 7.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.22 (bs, 1H).

Ejemplo 71

Preparación del ácido 2-(6-ciano-1-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

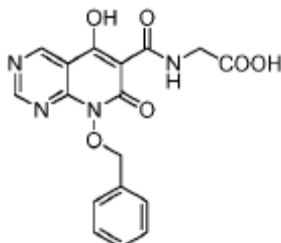


20

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.36–0.39 (m, 2H), 0.56–0.61 (m, 2H), 1.26–1.35 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19–8.28 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 10.11 (bs, 1H).

Ejemplo 72

Preparación del ácido 2-(8-(benciloxi)-5-hidroxi-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxamido)acético

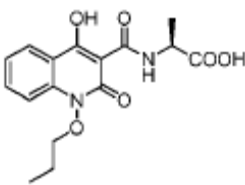


5

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 4.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.43–7.48 (m, 3H), 7.66–7.68 (dd, $J = 2.0$ y 8.0 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H).

Ejemplo 73

Preparación del ácido (S)-2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico

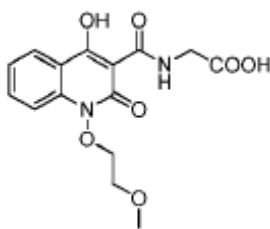


10

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80–1.86 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.51–4.55 (q, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86–7.90 (m, 1H), 8.10–8.12 (dd, $J = 1.2$ y 8.4 Hz, 1H), 10.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 13.13 (bs, 1H).

Ejemplo 74

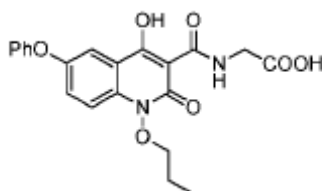
15 Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-1-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 3.30 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H), 8.07–8.09 (dd, $J = 1.2$ y 8.0 Hz, 1H), 10.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 12.94 (bs, 1H).

20 Ejemplo 75

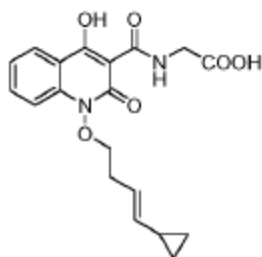
Preparación del ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.08–1.85 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.09–7.11 (dd, $J = 1.2$ y 8.8 Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.60–7.63 (dd, $J = 2.8$ y 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 10.29 (bs, 1H).

Ejemplo 76

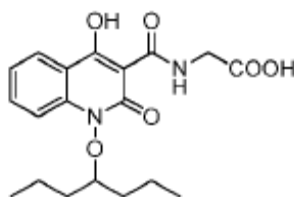
- 5 Preparación del ácido 2-(1-((4-ciclopropilbut-3-en-1-il)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 10 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.32–0.34 (m, 2H), 0.66–0.68 (m, 2H), 1.39–1.42 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 4.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.17–4.20 (m, 2H), 5.13–5.19 (m, 1H), 5.55–5.60 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84–7.88 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.24 (bs, 1H), 12.95 (bs, 1H).

Ejemplo 77

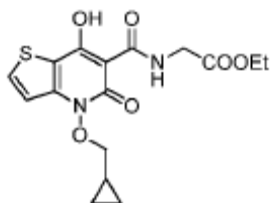
Preparación del ácido 2-(1-(heptan-4-iloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



- 15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.39–1.48 (m, 4H), 1.53–1.63 (m, 4H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.60–4.64 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.21 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 12.91 (bs, 1H).

Ejemplo 78

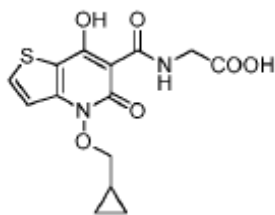
Preparación del etil-2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acetato



- 20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0.31–0.34 (m, 2H), 0.53–0.57 (m, 2H), 1.20–1.25 (m, 4H), 4.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.12–4.19 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 10.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 79

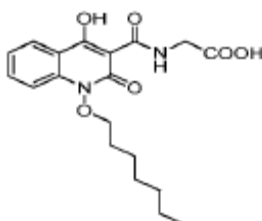
- 25 Preparación del ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



^1H RMN (DMSO- d_6): 0.32–0.35 (m, 2H), 0.53–0.57 (m, 2H), 1.21–1.27 (m, 1H), 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.23 (t, J = 4.6 Hz, 1H).

Ejemplo 80

- 5 Preparación del ácido 2-(1-(heptiloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético

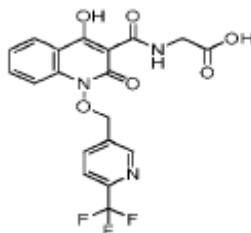


^1H RMN (DMSO- d_6): 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26–1.38 (m, 6H), 1.45–1.51 (m, 2H), 1.77–1.84 (m, 2H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85–7.89 (dd, J = 1.2 y 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.25 (bs, 1H).

- 10 Los siguientes compuestos se pueden preparar por procedimientos similares a los descritos anteriormente con variaciones apropiadas de reacciones, condiciones de reacción, reactivos y cantidades de reactivos que están dentro del alcance de las personas expertas en el arte.

Ejemplo 81

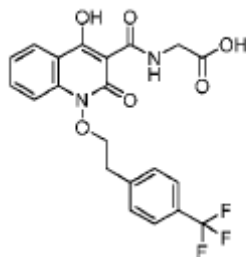
ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



15

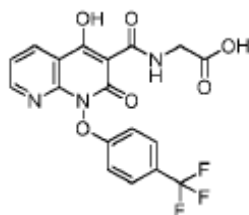
Ejemplo 82

ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenetoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



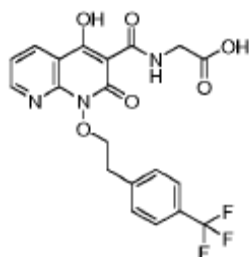
Ejemplo 83

ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético



Ejemplo 84

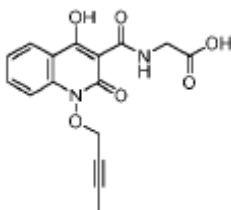
ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenetoxi)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamido)acético



5

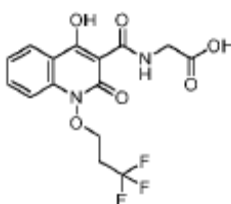
Ejemplo 85

ácido 2-(1-(but-2-in-1-iloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



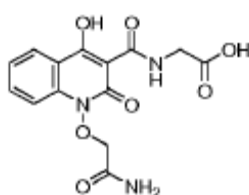
Ejemplo 86

10 ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



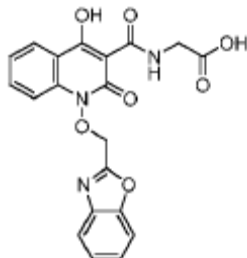
Ejemplo 87

ácido 2-(1-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



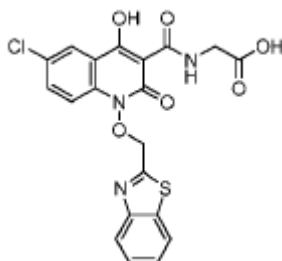
Ejemplo 88

ácido 2-(1-(benzo[d]oxazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



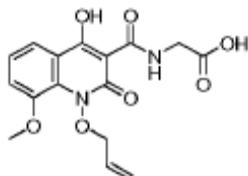
Ejemplo 89

5 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)-6-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



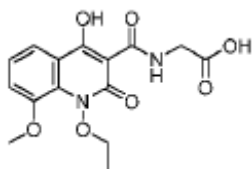
Ejemplo 90

ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



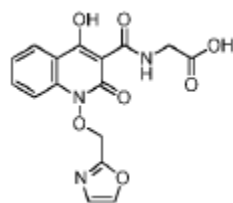
10 Ejemplo 91

ácido 2-(1-etoxi-4-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



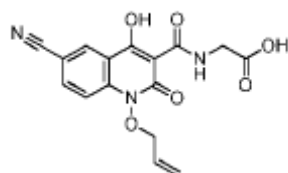
Ejemplo 92

ácido 2-(4-hidroxi-1-(oxazol-2-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



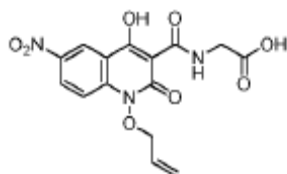
Ejemplo 93

2-(1-(aliloxi)-6-ciano-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético ácido



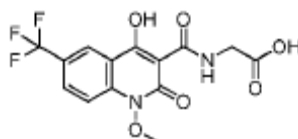
5 Ejemplo de referencia 94

ácido 2-(1-(aliloxi)-4-hidroxi-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Ejemplo de referencia 95

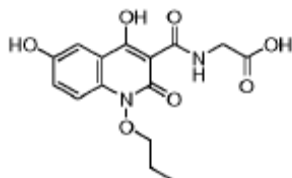
ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



10

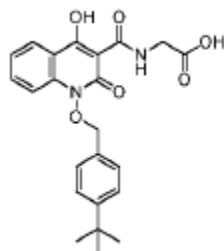
Ejemplo 96

ácido 2-(4,6-dihidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



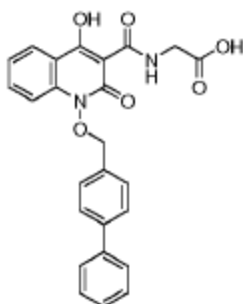
Ejemplo 97

15 ácido 2-(1-((4-(tert-butyl)benzil)oxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



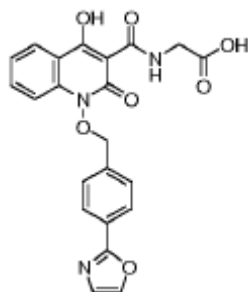
Ejemplo 98

ácido 2-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetoxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



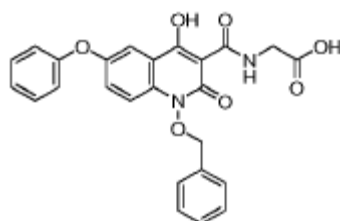
5 Ejemplo 99

ácido 2-(4-hidroxi-1-((4-(oxazol-2-il)encil)oxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Ejemplo 100

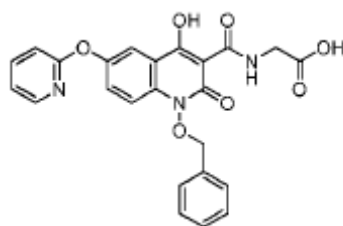
ácido 2-(1-(enciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



10

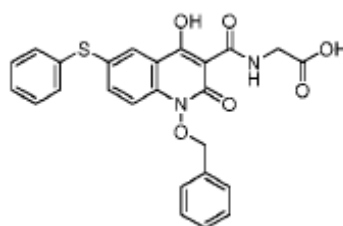
Ejemplo de referencia 101

ácido 2-(1-(enciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(piridin-2-iloxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



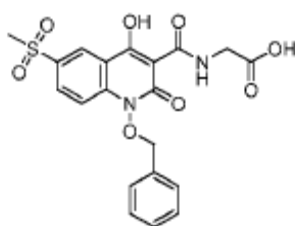
Ejemplo 102

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(feniltio)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



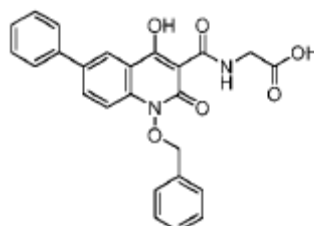
5 Ejemplo 103

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(metilsulfonil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



Ejemplo de referencia 104

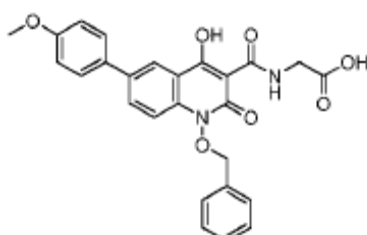
ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



10

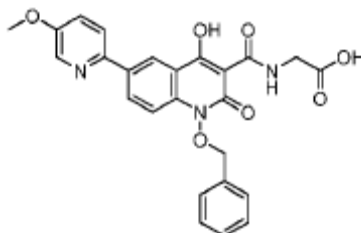
Ejemplo de referencia 105

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



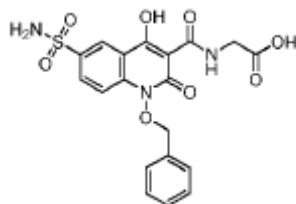
Ejemplo de referencia 106

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(5-metoxipiridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



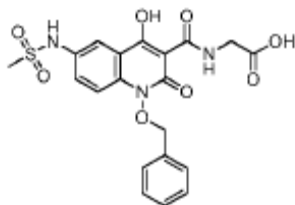
Ejemplo 107

5 ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-sulfamoil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



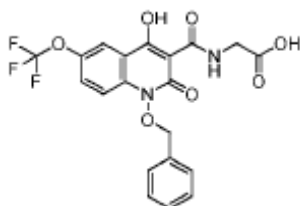
Ejemplo 108

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-6-(metilsulfonamido)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



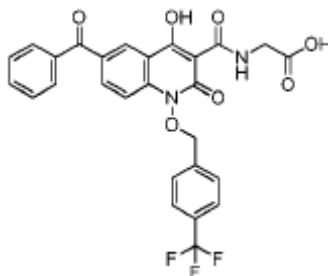
10 Ejemplo 109

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-6-(trifluorometoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



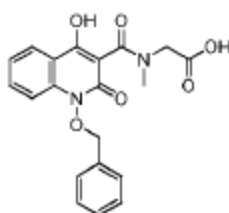
Ejemplo 110

ácido 2-(6-benzoil-4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



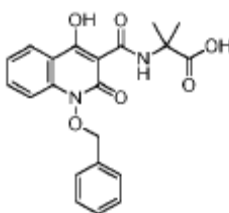
Ejemplo 111

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-N-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) acético



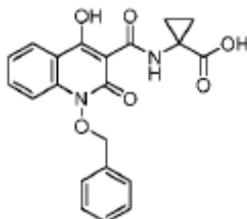
5 Ejemplo 112

ácido 2-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-metilpropanoico



Ejemplo 113

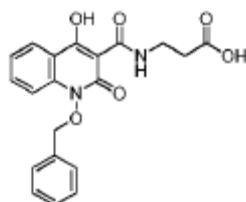
ácido 1-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido) ciclopropanocarboxílico



10

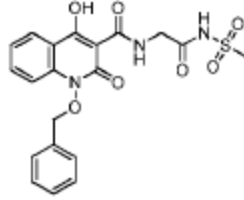
Ejemplo 114

ácido 3-(1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)propanoico



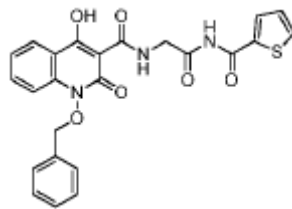
Ejemplo 115

1-(benciloxi)-4-hidroxi-N-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



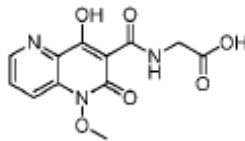
Ejemplo 116

5 1-(benciloxi)-4-hidroxi-2-oxo-N-(2-oxo-2-(tiofeno-2-carboxamido)etil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



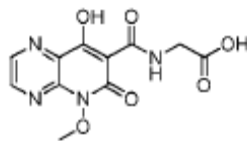
Ejemplo 117

ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxamido)acético



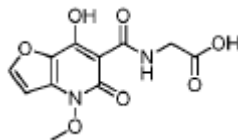
10 Ejemplo 118

ácido 2-(8-hidroxi-5-metoxi-6-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina-7-carboxamido)acético



Ejemplo 119

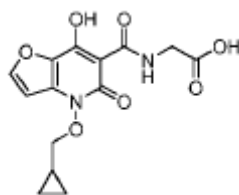
ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



15

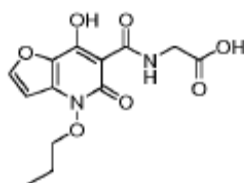
Ejemplo 120

ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-7-hidroxi-5-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



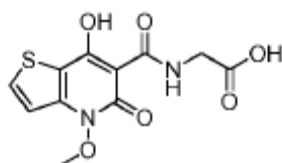
Ejemplo 121

ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrofuro[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



5 Ejemplo 122

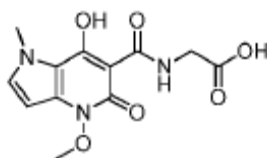
ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



Ejemplo 123

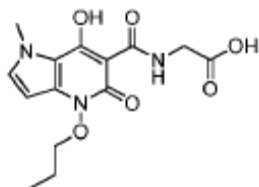
ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético

10



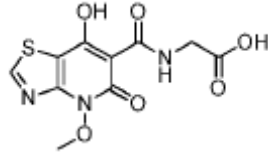
Ejemplo 124

ácido 2-(7-hidroxi-1-metil-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-6-carboxamido)acético



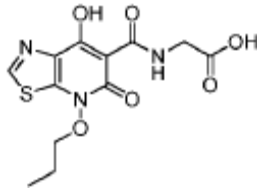
Ejemplo 125

15 ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido)acético



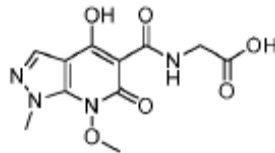
Ejemplo 126

ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrotiazolo[5,4-b]piridina-6-carboxamido)acético



5 Ejemplo 127

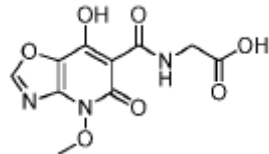
ácido 2-(4-hidroxi-7-metoxi-1-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético



Ejemplo 128

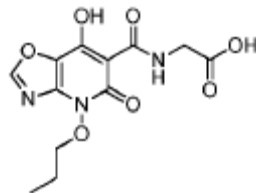
ácido 2-(7-hidroxi-4-metoxi-5-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido)acético

10



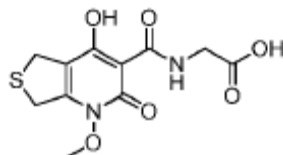
Ejemplo 129

ácido 2-(7-hidroxi-5-oxo-4-propoxi-4,5-dihidrooxazolo[4,5-b]piridina-6-carboxamido) acético



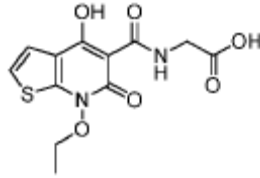
Ejemplo 130

15 ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridina-3-carboxamido)acético



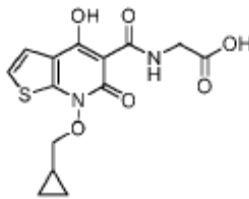
Ejemplo 131

ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamido)acético



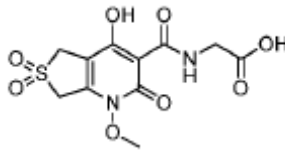
Ejemplo 132

5 ácido 2-(7-(ciclopropilmetoxi)-4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamido)acético



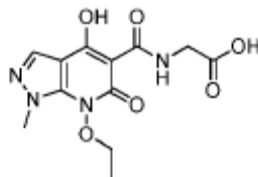
Ejemplo 133

ácido 2-(4-hidroxi-1-metoxi-6,6-dioxido-2-oxo-1,2,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridina-3-carboxamido)acético



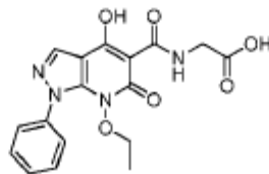
10 Ejemplo 134

ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-1-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético



Ejemplo de referencia 135

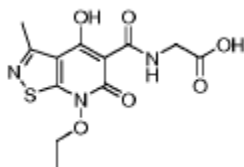
ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-6-oxo-1-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamido)acético



15

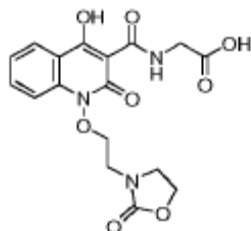
Ejemplo 136

ácido 2-(7-etoxi-4-hidroxi-3-metil-6-oxo-6,7-dihidroisotiazolo[5,4-b]piridina-5-carboxamido)acético



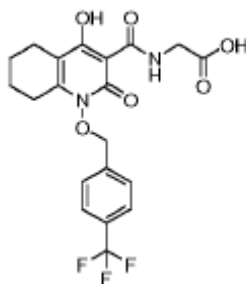
Ejemplo 137

ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etoxi)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamido)acético



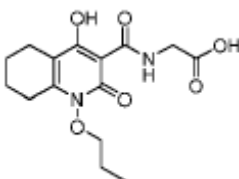
5 Ejemplo 138

ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-((4-(trifluorometil)encil)oxi)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamido)acético



Ejemplo 139

ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-1-propoxi-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamido)acético



10

Demostración de la eficacia in vivo de los compuestos

(1) Protocolo de estimación de la liberación de EPO circulante en ratones

Los ratones C57 se administraron con diversas dosis (10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg) de los compuestos de la presente invención mediante sonda nasogástrica a 10 ml/kg. Seis horas después de la administración del compuesto, los ratones se sangraron mediante punción retroorbital, bajo anestesia con éter ligero en tubos de microcentrífuga que contenían EDTA al 2% (10 µl/100 µl de sangre). El plasma se separó y se analizó para determinar el contenido de EPO mediante ELISA EPO en ratón. Como se muestra en la tabla 1, pocos compuestos seleccionados han mostrado un aumento significativo en los niveles de EPO.

15

Tabla 1:

| Compuesto | EPO(ng/mL) sonda nasogástrica 10 mg/kg | EPO(ng/mL) sonda nasogástrica 30 mg/kg | EPO(ng/mL) sonda nasogástrica 50 mg/kg | EPO(ng/mL) sonda nasogástrica 100 mg/kg |
|-----------|--|--|--|---|
| | | | | |

| | | | | |
|--------------------------------------|-----|------|------|------|
| Ejemplo 1 | ND | ND | ND | 7118 |
| Ejemplo 2 | 396 | 4822 | ND | ND |
| Ejemplo 11 | ND | ND | ND | 1593 |
| Ejemplo 12 | ND | ND | ND | 7056 |
| Ejemplo 15 | 315 | ND | 4269 | ND |
| Ejemplo 16 | 100 | ND | 8043 | ND |
| Ejemplo 20 | ND | ND | 3797 | ND |
| Ejemplo 21 | 190 | 6234 | ND | ND |
| Ejemplo 62 | ND | ND | 398 | ND |
| Ejemplo 63 | ND | ND | 539 | ND |
| Ejemplo 67 | ND | ND | 477 | ND |
| ND (no determinado). | | | | |
| Niveles de EPO en control = 62 ng/mL | | | | |

(2) Protocolo de estimación de los niveles de hemoglobina en ratones

5 Los ratones C57 se administraron con los compuestos de la presente invención a 10 ml/kg por vía oral diariamente una vez por la mañana, durante 7 días consecutivos a 20 mg/kg. El día 8, los animales se sangraron mediante punción retroorbital bajo anestesia con éter ligero en tubos de microcentrifuga que contenían EDTA al 2% (10 µl/100 µl de sangre) para sangre completa. La hemoglobina, el recuento de reticulocitos y el recuento de RBC se midieron usando procedimientos estándar. Como se muestra en la tabla 2, pocos compuestos seleccionados han mostrado un aumento significativo en los niveles de Hb.

Tabla 2:

| Compuesto | Control de hemoglobina (g/dL) | hemoglobina (g/dL) 20 mg/kg del compuesto |
|------------|-------------------------------|---|
| Ejemplo 2 | 13.7 | 16.3 |
| Ejemplo 8 | 14.1 | 15.8 |
| Ejemplo 10 | 13.4 | 13.8 |
| Ejemplo 15 | 13.6 | 13.2 |
| Ejemplo 21 | 14 | 15.8 |
| Ejemplo 25 | 13.7 | 14.9 |
| Ejemplo 28 | 13.7 | 16.9 |
| Ejemplo 36 | 13.5 | 14.2 |
| Ejemplo 38 | 14.5 | 15.8 |
| Ejemplo 40 | 14.5 | 16.1 |
| Ejemplo 42 | 14.5 | 16.1 |

| | | |
|------------|------|------|
| Ejemplo 44 | 13.4 | 16.1 |
| Ejemplo 45 | 13.5 | 15.7 |
| Ejemplo 46 | 13.5 | 14.2 |
| Ejemplo 47 | 13.4 | 14.2 |
| Ejemplo 48 | 13.5 | 13.9 |
| Ejemplo 49 | 13.4 | 14.1 |
| Ejemplo 53 | 13.4 | 15.2 |
| Ejemplo 54 | 13.4 | 13.7 |
| Ejemplo 55 | 13.4 | 13 |
| Ejemplo 56 | 14.5 | 14.4 |
| Ejemplo 58 | 13.4 | 14 |
| Ejemplo 69 | 14.1 | 15.7 |
| Ejemplo 70 | 14.1 | 13.9 |
| Ejemplo 73 | 13.5 | 16.2 |
| Ejemplo 76 | 14.5 | 17.1 |
| Ejemplo 77 | 14.5 | 15.5 |
| Ejemplo 79 | 14.5 | 14.3 |

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticamente aceptables apropiadas combinándolos con excipientes apropiados mediante técnicas y procedimientos y concentraciones que son bien conocidos.

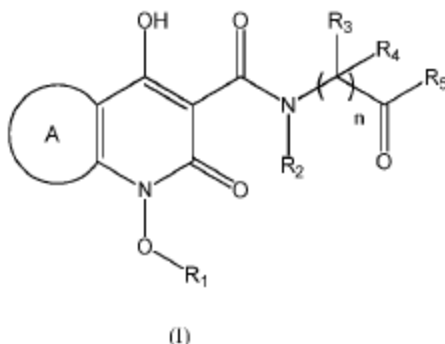
- 5 Los compuestos de fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles en el tratamiento de diversos trastornos que incluyen anemia de diferentes tipos y afecciones asociadas con isquemia/hipoxia. Los compuestos son apropiados para humanos y otros animales de sangre caliente, y se pueden administrar por administración oral, tópica o parenteral.

- 10 La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad eficaz del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

- 15 La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de la misma se puede variar o ajustar ampliamente dependiendo del procedimiento de aplicación particular, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. Generalmente, la cantidad de componente activo variará entre 0.5% y 90% en peso de la composición.

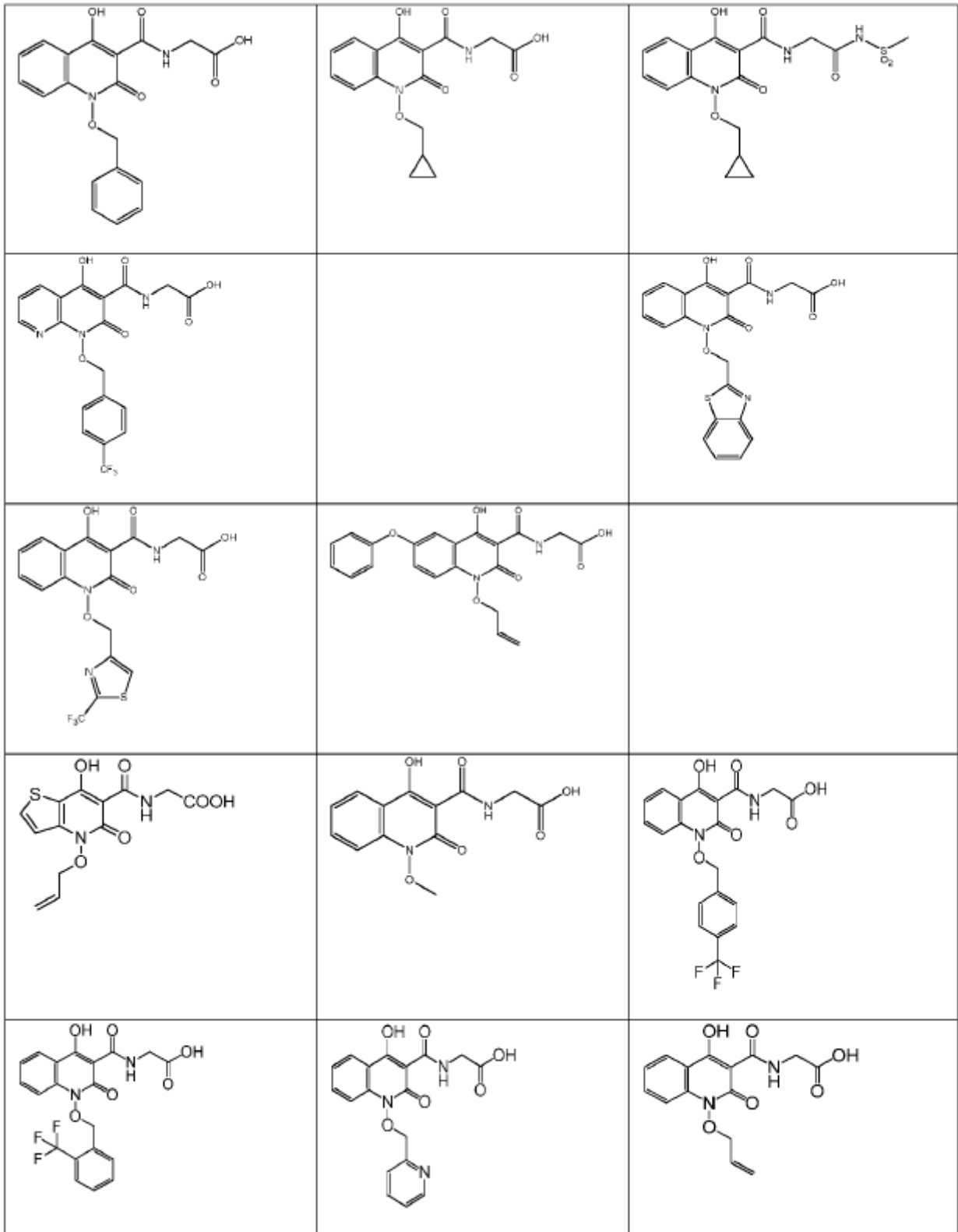
Reivindicaciones

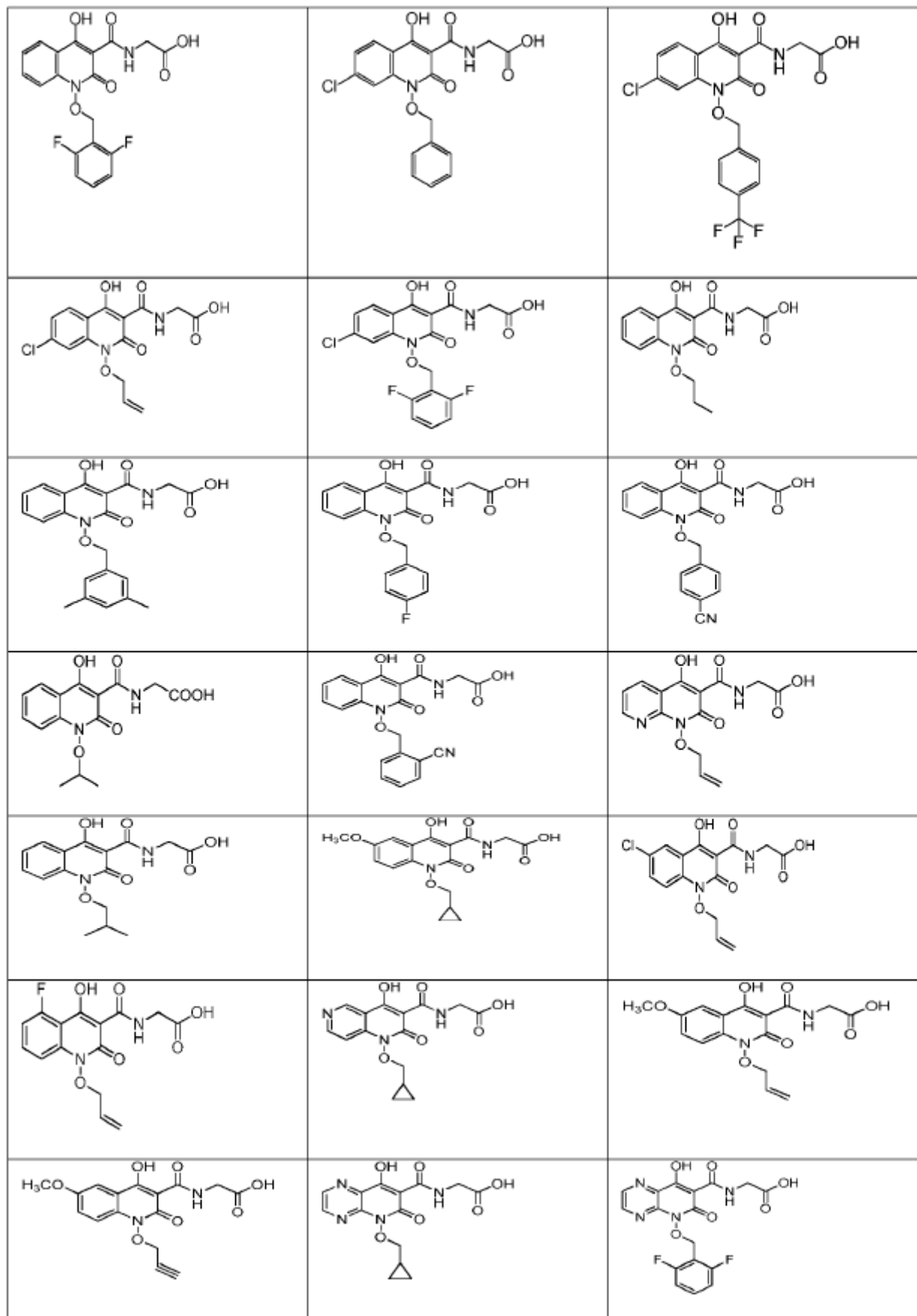
1. Un compuesto de fórmula general (I),



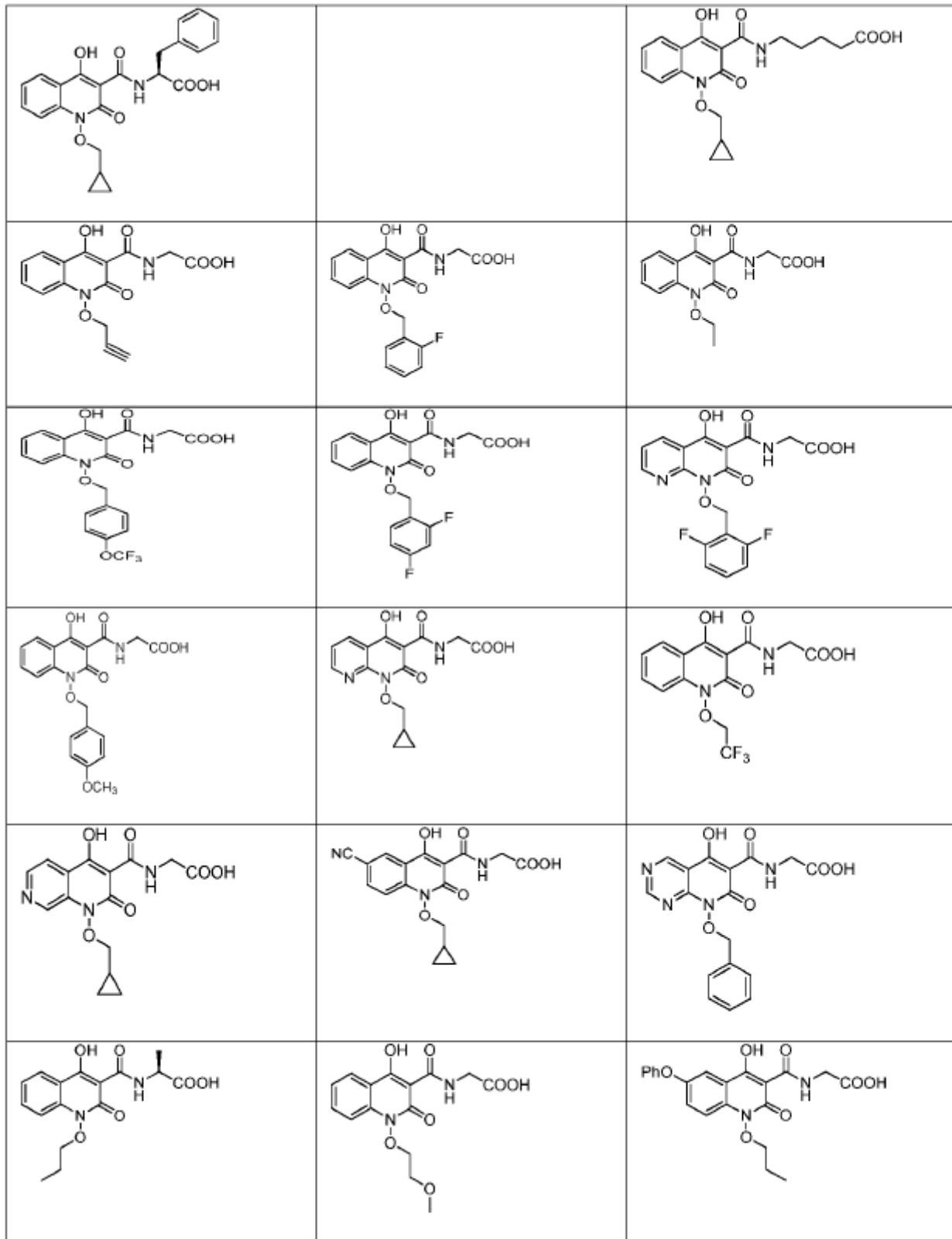
en la que

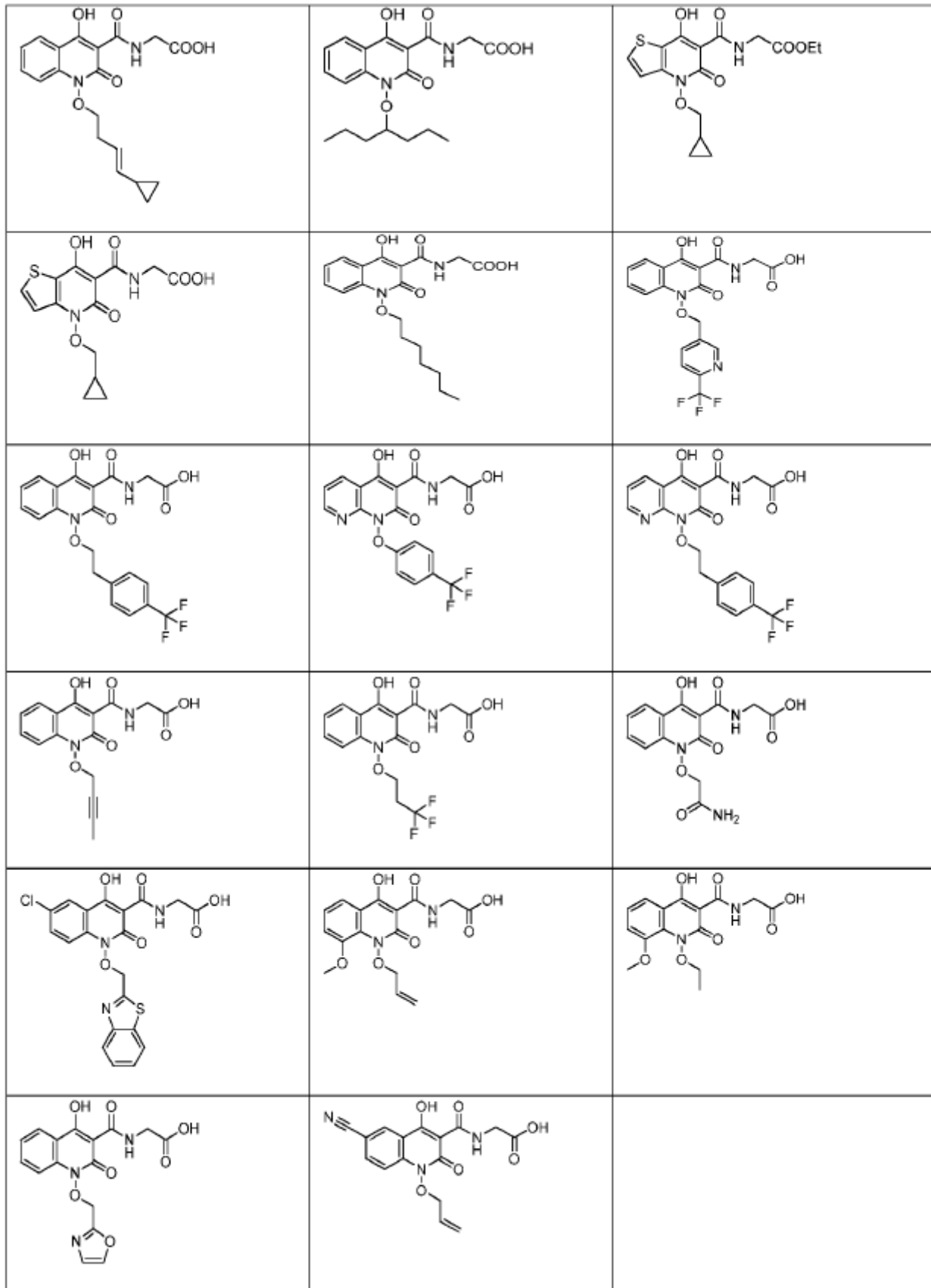
- 5 R_1 representa hidrógeno, grupos alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_5-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, cicloalcanilalquilo, heteroaralquilo, heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos;
- R_2 representa hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y acilo opcionalmente sustituidos;
- 10 R_3 y R_4 cada uno representa independientemente hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo opcionalmente sustituidos; o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo, o heterociclilo en el que el grupo heterociclilo puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, N & S; R_5 se selecciona del grupo que comprende $-OR_6$, $-COOR_6$, $-NR_7COR_6$ y $-NR_7SO_2R_6$ en el que cada uno de R_6 y R_7 en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
- 15 "A" representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros en el que el anillo heterocíclico contiene además uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_m$; dicho ciclo que representa "A" está sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes representados por R_8 ; en el que R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, ciano, halo, alquilo (C_1-C_{10}), $-COR_9$, $-OR_9$, $-S(O)_mR_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-N(R_9)SO_2R_{10}$ en el que cada uno de R_9 y R_{10} en cada aparición
- 20 representa independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituidos, o arilo; "m" representa números enteros de 0-2 y "n" representa números enteros de 1-4.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 se selecciona de grupos alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalcanilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heterocicilalquilo.
- 25 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo y acilo opcionalmente sustituidos.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 y R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno, grupos alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituidos o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, o heterociclilo.
- 30 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_5 se selecciona del grupo que consiste en $-OR_6$, $-NR_7COR_6$ y $-NR_7SO_2R_6$, en el que R_6 y R_7 son como se definieron anteriormente.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la sustitución en R_1 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, ciano, halo, nitro, oxo, imino, haloalquilo, alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heterocicilalquilo, $-COR_9$, $-C(O)COR_9$, $-COOR_9$, $-OR_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-CONR_9R_{10}$, $-N(R_9)COR_{10}$, $-N(R_9)COOR_{10}$, $-NR_9NR_{10}COR_9$, $-OCH_2COR_9$, $-N(R_9)CH_2COR_{10}$, $-N(R_9)CONR_9R_{10}$, $-P(O)(OR_{10})_2$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-N(R_9)SO_2R_{10}$ en la que cada uno de R_9 y R_{10} en cada aparición
- 35 representa independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, haloalquilo, alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_2-C_{10}), alquino (C_2-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_5-C_8) opcionalmente sustituidos, grupos amino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos, o donde sea factible R_9 y R_{10} junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo cíclico de 5-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de $-O-$, $-NR_7-$ y $S(O)_m$, y "m" representa números enteros desde 0-2 & R_7 son como se definieron anteriormente.
- 40 7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:

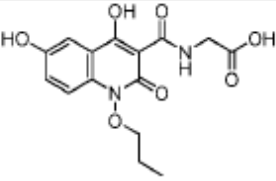
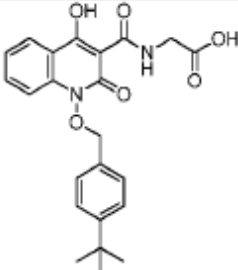
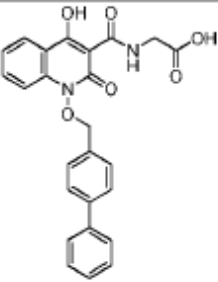
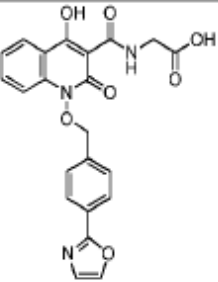
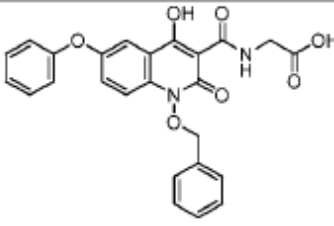
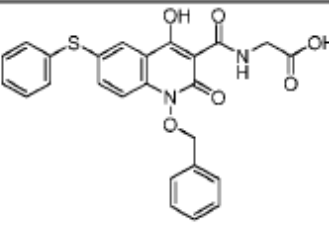
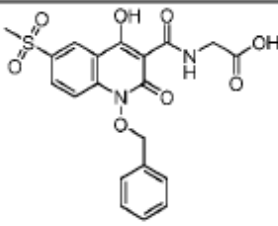
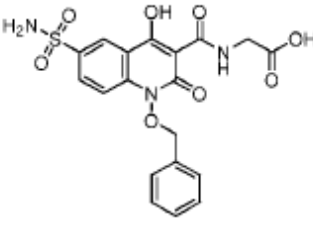
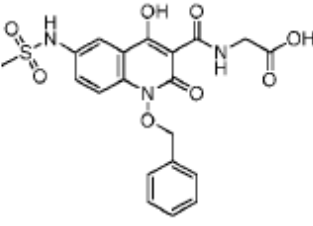
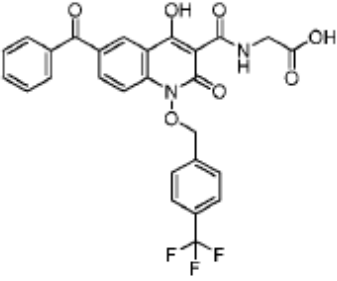
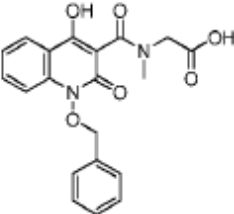
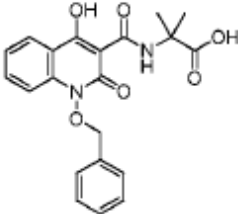
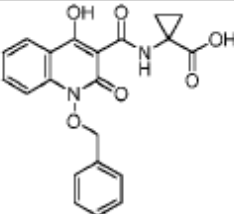
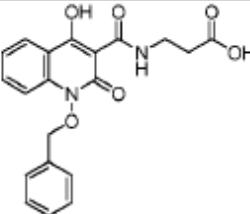
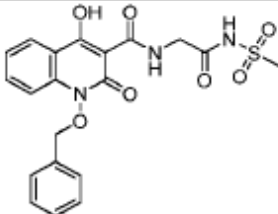




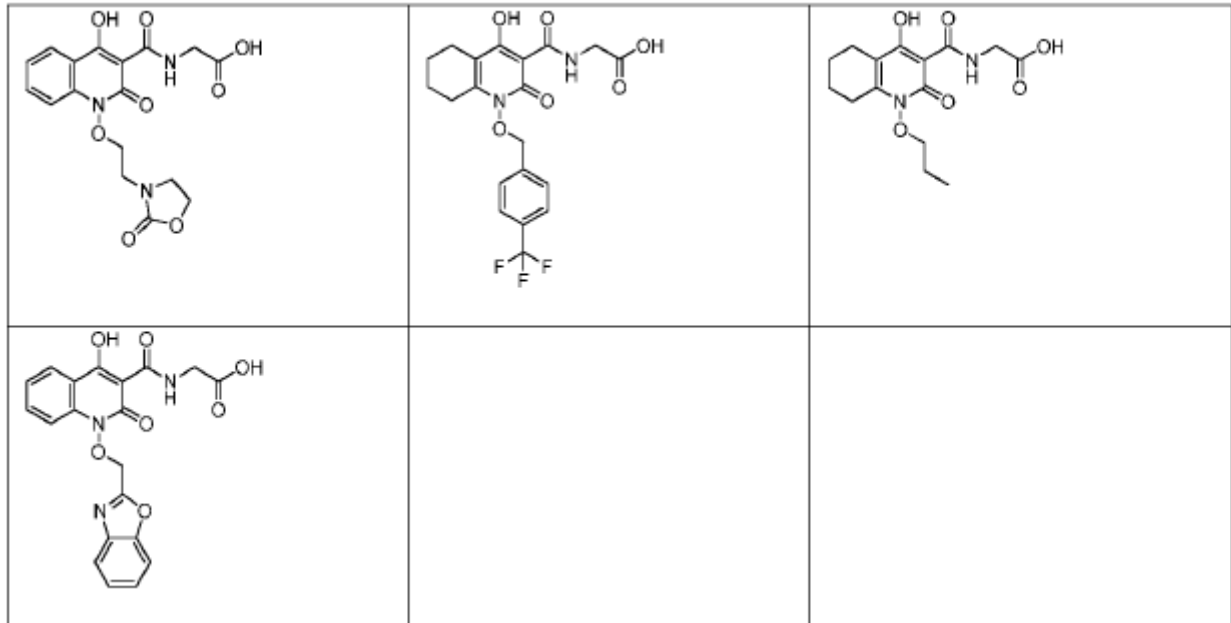
| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |





| | | |
|---|---|---|
| |  |  |
|  |  |  |
| |  |  |
| | | |
|  |  | |
|  |  |  |
|  |  |  |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |



8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las anteriores, y opcionalmente, uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 9. Un compuesto de fórmula (I) o su composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de los precedentes para uso en el tratamiento de anemia.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con excipientes apropiados según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de anemia.