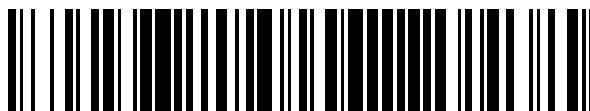


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 497**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2015 PCT/IB2015/050090**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104653**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2015 E 15703314 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3092227**

54 Título: **Derivados bicíclicos heterocíclicos como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

09.01.2014 IN 125CH2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2018

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

SAMAJDAR, SUSANTA;
ABBINENI, CHANDRASEKHAR;
SASMAL, SANJITA y
HOSAHALLI, SUBRAMANYA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 687 497 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).

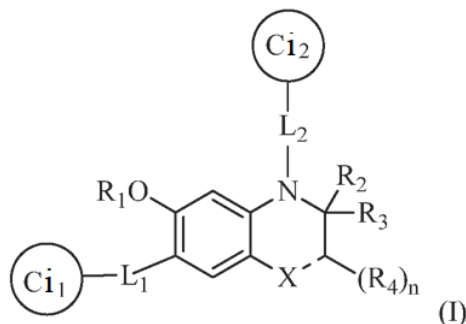
DESCRIPCIÓN

Derivados bicíclicos heterocíclicos como inhibidores de bromodominio

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional india número 125/CHE/2014 presentada el 9 de enero de 2014.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de bromodominio.



- 15 La invención también se refiere a un proceso para la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso para el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos, en particular a su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la inhibición del bromodominio.

Antecedentes de la invención

- 20 La acetilación de la lisina de histonas es fundamental para proporcionar la regulación dinámica de la transcripción génica a base de cromatina. El bromodominio (BRD), que es el módulo estructural conservado en proteínas asociadas a cromatina y acetiltransferasas de histonas, es el único dominio proteico que se sabe que reconoce los restos acetil-lisina en las proteínas.

- 25 La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Se notifica que BRD2 y BRD3 se asocian a las histonas a lo largo de genes transcritos activamente y pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación transcripcional (Leroy et al., *Mol. Cell.* 2008 30 (1): 51-60), mientras que BRD4 parece estar implicada en el reclutamiento del complejo pTEF-[beta] a genes inducibles, dando como resultado la fosforilación de la ARN polimerasa y el aumento del rendimiento de la transcripción (Hargreaves et al., *Cell*, 2009 138 (1): 129-145). También se ha notificado que BRD4 o BRD3 pueden fusionarse con NUT (proteína nuclear en los testículos) formando nuevos oncogenes de fusión, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al. *Cancer Research*, 2003, 63, 304-307 y French et al. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22 (20), 4135-4139). Los datos sugieren que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis (*Oncogene*, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t se expresa únicamente en los testículos y los ovarios. Se ha notificado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de aspectos del ciclo celular y se ha demostrado que permanecen en complejo con los cromosomas durante la división celular, lo que indica un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para unir sus genomas a la cromatina de la célula hospedadora, como parte del proceso de replicación vírica (You et al., *Cell*, 2004 117 (3): 349-60).

- 45 La solicitud de patente japonesa JP2008156311 desvela un derivado de bencimidazol que se dice que es un agente de unión al bromodominio BRD2 que tiene utilidad con respecto a la infección/proliferación vírica.

- La solicitud de patente internacional WO2009084693A1 desvela una serie de derivados de tienotriazolodiazepina que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene un bromodominio que se dice que son útiles como agentes antineoplásicos.

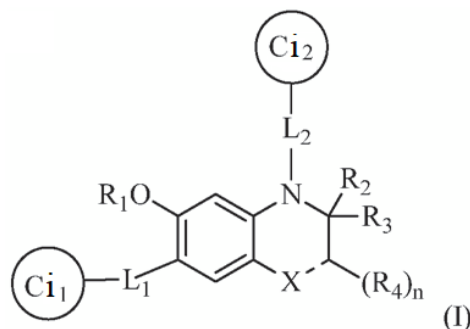
- 50 La solicitud de patente internacional WO2011054846A1 desvela una serie de derivados de quinolina que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET con restos de lisina acetilados.

- 55 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de bromodominio potentes con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha descubierto que ciertos derivados bicíclicos heterocíclicos en el contexto de la presente invención tienen una clase de compuestos que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET a

restos de lisina acetilados para el control de las expresiones génicas en la salud y la enfermedad humanas. Dichos compuestos se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "inhibidores de bromodominio".

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET a restos de lisina acetilados.



10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que,

la línea de puntos [---] representa un enlace simple o doble;

15 X se selecciona entre C, C(O), N u O; en el que C y N están sustituidos con uno o más R₅ para cumplir los requisitos de valencia deseados;

L₁ es un enlace directo o un enlazador seleccionado entre -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;

L₂ es un enlazador seleccionado entre -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;

20 Ci₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/heterogrupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o -C(O)-; en el que el sustituyente opcional en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R₇;

Ci₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o S; en el que el sustituyente opcional en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R₅;

25 R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo oxo;

R₄ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional es uno o más hidroxilos;

R₅ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;

30 R₆ es hidrógeno o alquilo;

R₇ se selecciona entre alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;

R₈ se selecciona entre alquilo, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -C(O)alquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional se selecciona entre uno o más alquilos o hidroxilos; y n es un número entero seleccionado entre 1 o 2.

35 En un aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) y a procesos para la preparación de la misma.

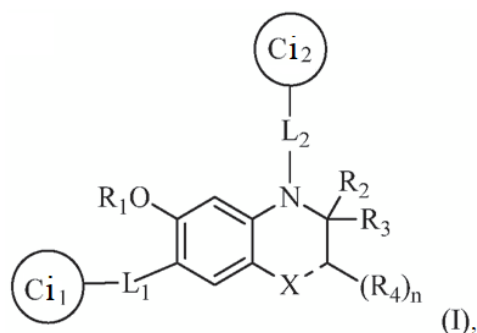
40 En otro aspecto más de la presente invención, proporciona el uso de derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) para el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos, en particular su uso en enfermedades o trastornos para los cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

45 En otro aspecto adicional más, la invención se refiere al uso de nuevos derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones como medicamento para el cual está indicado un inhibidor de bromodominio.

Descripción detallada de la invención

50 Una realización de la presente invención proporciona derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) útiles como inhibidores de bromodominio.

Una de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que,

- 5 la línea de puntos [...] representa un enlace simple o doble;
 X se selecciona entre C, C(O), N u O; en el que C y N están sustituidos con uno o más R₅ para cumplir los requisitos de valencia deseados;
 L₁ es un enlace directo o un enlazador seleccionado entre -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;
 L₂ es un enlazador seleccionado entre -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;
 10 Ci₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/heterogrupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o -C(O)-; en el que el sustituyente opcional en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R₇;
 Ci₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o S; en el que el sustituyente opcional
 15 en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R_s;
 R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;
 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo oxo;
 R₄ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional es uno o más hidroxilos;
 20 R₅ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;
 R₆ es hidrógeno o alquilo;
 R₇ se selecciona entre alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;
 R₈ se selecciona entre alquilo, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -C(O)alquilo o heterociclilo
 25 opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional se selecciona entre uno o más alquilos o hidroxilos; y
 n es un número entero seleccionado entre 1 o 2.

Las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención y no tienen por objeto limitar las reivindicaciones de las realizaciones específicas ejemplificadas.

30 De acuerdo con una realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que X se selecciona entre O, N, C(O), CH₂, CH, C(R₅)₂ o CR₅.

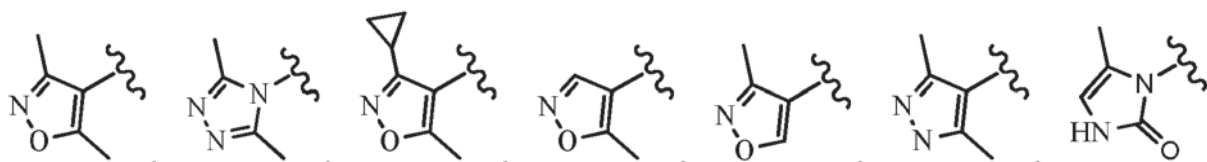
35 De acuerdo con la realización anterior, R₅ se selecciona entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano; en particular alquilo es metilo, haloalquilo es -CF₃ y cicloalquilo es ciclopropilo.

De acuerdo con otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que L₁ es un enlace directo.

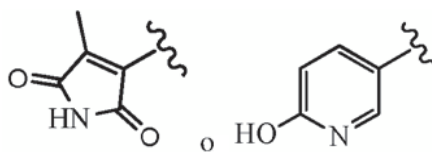
40 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que L₁ es un enlazador seleccionado entre -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-.

45 De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que Ci₁ se selecciona entre un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos/heterogrupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o -C(O)-.

De acuerdo con la realización anterior, Ci₁ se selecciona entre el grupo que consiste en



50



De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que L_2 se selecciona entre $-(CHR_6)_n-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$; en el que 'n' es un número entero seleccionado entre 1 o 2 y R_6 se selecciona entre hidrógeno o alquilo; en particular alquilo es metilo.

De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que Ci_2 se selecciona entre un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un anillo bicíclico de 12 miembros, que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente entre N, N(H), O o S.

De acuerdo con la realización precedente, Ci_2 se selecciona entre el grupo que consiste en tiazol, pirazina, tetrahydro-2H-pirano, morfolina, pirimidina, quinolina, piperidina opcionalmente sustituida, fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

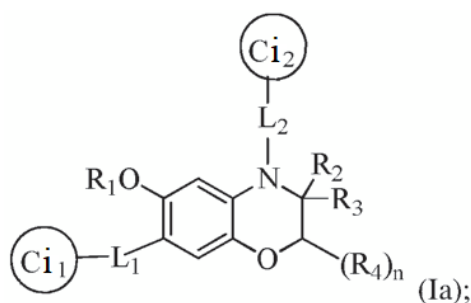
De acuerdo con realizaciones anteriores, se seleccionan sustituyentes opcionales entre halógeno, alcoxilo, amino, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-C(O)$ alquilo y heterociclilo; en particular alquilo es metilo, halógeno es flúor, cloro o bromo, alcoxilo es metoxi, $-C(O)$ alquilo es propan-1-ona y heterociclilo es pirrolidin-3-ol, 3,5-dimetil-1H-pirazol y 1-metil-1H-pirazol.

De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que R_1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo sustituido con alquilo; en particular alquilo es metilo o butilo, alqueno es prop-1-eno, hidroxialquilo es $-(CH_2)_2OH$ o $-(CH_2)_3OH$, haloalquilo es $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$, alcoxialquilo es metoxietilo y aminoalquilo es dimetilaminoetilo.

De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que R_1 es heterociclilo o heterociclilalquilo; en particular heterociclilo es piperidina y heterociclilalquilo es morfolinil-etilo, piperidin-metilo, piperidin-etilo, piperazinil-etilo, piridil-metilo, tetrahidropiran-metilo y pirrolidinil-etilo.

De acuerdo con otra realización adicional más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (I), en la que R_4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; en particular alquilo es metilo, cicloalquilo es ciclohexilo, cianoalquilo es $-CH_2CN$, hidroxialquilo es $-CH_2OH$; y haloalquilo opcionalmente sustituido es $-CH_2F$, $-CH(OH)CF_3$ o $-C(OH)(OH)CF_3$.

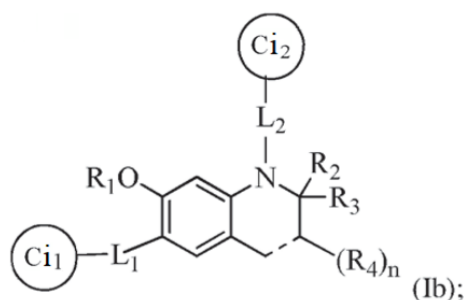
De acuerdo con otra realización más de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ci_1 , Ci_2 , L_1 , L_2 y 'n' son los mismos que se han definido en la fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra realización más de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):

45

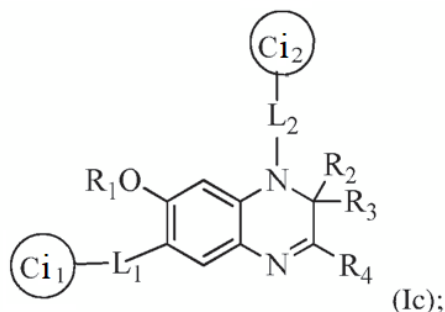


en la que,

R₁, R₂, R₃, R₄, Ci₁, Ci₂, L₁, L₂ y 'n' son los mismos que se han definido en la fórmula (I);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra realización más de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic):



10

en la que,

R₁, R₂, R₃, R₄, Ci₁, Ci₂, L₁, L₂ y 'n' son los mismos que se han definido en la fórmula (I);

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En otra realización particular más de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
1.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
2.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
3.	6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
4.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona;
5.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
6.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
7.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
8.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirazin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
9.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
10.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
11.	4-((3-clorofenil)sulfonil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
12.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
13.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida;
14.	1-((4-clorofenil)sulfonil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
15.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
16.	2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina;
17.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
18.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
19.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
20.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
21.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
22.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-2-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
23.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
24.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
25.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
26.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
27.	6-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)nicotinonitrilo;
28.	4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
29.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
30.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((5-metoxi piridin-2-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
31.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
32.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
33.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
34.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
35.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(2-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
36.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
37.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
38.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)quinolin-2(1H)-ona;
39.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(tiazol-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
40.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
41.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-3-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
42.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
43.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
44.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
45.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
46.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
47.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
48.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
49.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
50.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
51.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolina-2,4(1H,3H)-diona;
52.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
53.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
54.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona;
55.	4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
56.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
57.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(quinolin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
58.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
59.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
60.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
61.	6-(6-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
62.	6-(3-ciclopropil-5-metilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
63.	7-metoxi-6-(5-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
64.	7-metoxi-6-(3-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
65.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
66.	6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
67.	1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
68.	3-ciclohexil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
69.	3-ciclohexil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
70.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
71.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
72.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
73.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;
74.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
75.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
76.	7-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
77.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
78.	7-butoxi-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
79.	7-(aliloxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
80.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
81.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
82.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
83.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
84.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
85.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona;
86.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
87.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinolin-2(1H)-ona;
88.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
89.	clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
90.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
91.	7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
92.	3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona;
93.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona;
94.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
95.	4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
96.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
97.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
98.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
98a	1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi quinolin-2(1H)-ona;
99.	1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
100.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
101.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)quinolin-2(1H)-ona;
102.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero 1);
103.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero 2);
104.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etil)quinolin-2(1H)-ona;
105.	1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo; y
106.	2-(1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización adicional, la presente invención proporciona procesos para preparar nuevos derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I).

Ha de entenderse que los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros y las sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse a partir de la estructura química de fórmula general (I) que se describe en el presente documento.

La configuración absoluta en un átomo asimétrico se especifica mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan la luz plano-polarizada. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, está asociado con menos del 50 %, preferentemente con menos del 20 %, más preferentemente con menos del 5 %, en particular con menos del 2 % o el 1 % de los otros isómeros. De este modo, cuando un compuesto de fórmula (1) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre de isómero (*S*); cuando el compuesto de fórmula (1) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está libre del isómero *Z*; cuando el compuesto de fórmula (1) se especifica, por ejemplo, como isómero *cis*, esto significa que el compuesto está libre del isómero *trans*.

En otra realización más de acuerdo con la presente invención, proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento.

Otra realización más de la presente invención se refiere a la combinación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) de la presente invención y al menos un agente terapéutico farmacéuticamente aceptable adicional. Preferentemente, el agente terapéutico farmacéuticamente aceptable adicional puede ser un agente antineoplásico, un agente autoinmunitario, agentes cardiovasculares y/o agentes antiinflamatorios.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la materia objeto de la presente invención. Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión de la presente invención.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo y isohehexilo.

"Alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono que tienen al menos un -C=C-, por ejemplo, un grupo alquenilo C₂-C₆ puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos -C=C- en el mismo. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂-C₆ incluyen, pero no se limitan a etileno, prop-1-eno, pero-1-eno, but-2-eno, pent-1-eno, pent-2-eno, hex-1-eno, hex-2-eno y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo Alq-O- o -O-Alq, en el que Alq es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo C₁-C₆ de ejemplo que contiene grupos alcoxilo incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos alcoxilo; el grupo alquilo y los grupos alcoxilo son los mismos que se han definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un grupo alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂OCH₃, -CH₂-CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂-CH₂OCH₂CH₃ y similares.

"Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por -CN. Los ejemplos representativos de un grupo cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -C(CH₂)₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN y similares.

"Ariolo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico opcionalmente sustituido de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo ariolo C₆-C₁₄ incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, bifenilenilo y acenaftilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado, no aromático, C₃-C₁₀. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo C₃-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

"Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Amino" se refiere a un grupo -NH₂.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un grupo amino. Además, uno o más átomos de hidrógeno

en el grupo amino pueden reemplazarse por uno o más grupos alquilo. Los ejemplos representativos de un grupo aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

5 "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un grupo $-\text{OH}$. Los ejemplos representativos de un grupo hidroalquilo incluyen, pero no se limitan a metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, butan-2-ol y hexanol.

"Halo" o "halógeno" se refiere a $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ y $-\text{I}$.

10 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$. Los ejemplos representativos de un grupo haloalquilo incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{CH}_3$.

El término "heterociclilo" incluye las definiciones de "heterocicloalquilo" y "heteroarilo".

20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo, monocíclico, saturado, no aromático de 5 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado entre O, N, S, S(O), S(O)₂, NH y C(O). Los grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidro-2H-pirano y similares.

25 "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo C₅-C₁₂ incluyen furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, tiadiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, imidazol-2-ona, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirrol-2,5-diona, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina.

30 Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos en los que un anillo fenilo, piridina, pirimidina o piridazina se condensa con un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo, un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o uno de azufre en el anillo, o un átomo de anillo O o S.

35 "Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un grupo heterociclilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a pirrolidinil-1-etil-, morfolinil-1-etil-, piperazinil-1-etil-, piridinilmetil-, piperidinil-metilo o 1-propilpirrolidina y similares.

El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento designa un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

40 "Anillo monocíclico" o "Anillo bicíclico" se refiere a un anillo cíclico de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, en el que de 0 a 4 átomos de carbono en el anillo pueden reemplazarse por un heteroátomo/heterogrupo tal como N, O, S, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{NH}$ y $\text{S}(\text{O})_2$. Los ejemplos representativos de un anillo de 3 a 12 miembros incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclohexilo, isoxazol, triazol, imidazol-2-ona, oxirano, fenilo, piridilo, pirazol, pirimidina, piperidina, piperazina, tiazol, furano, pirrolidinilo, pirazina, pirrol-2,5-diona, quinolina, morfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, tetrahidro-2H-pirano, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, 1H-indazol y similares.

50 El término "comprender" o "que comprende" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir, permitir la presencia de una o más características o componentes.

El uso del término "incluir", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.

55 Como se usan en el presente documento, las expresiones "tratar", "que trata" o "tratamiento" abarcan medidas tanto de respuesta y como profilácticas, o ambas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o patología, y/o para aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Las expresiones "tratar", "que trata" o "tratamiento" incluyen, pero no se limitan a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

60 Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto" o "paciente" son bien conocidos en la técnica y se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un mamífero, incluyendo perro, gato, rata, ratón, mono, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, camello y, más preferentemente, un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o un sujeto con una enfermedad o trastorno. Sin embargo, en otras realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no denota una edad o un sexo particulares. Por tanto, tienen por objeto incluirse sujetos adultos y recién nacidos, ya sean hombres o mujeres.

65

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto o una composición que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general segura, atóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo e incluye aquello que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario, así como humano.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de los compuestos, que sean farmacéuticamente aceptables y que posean la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Dichas sales incluyen: sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

En otra realización particular adicional más, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o trastornos en los que la actividad aberrante, anormal o desregulada de las proteínas que contienen bromodominio contribuye a la patología y/o sintomatología de dichas enfermedades y/o trastornos. Dichas enfermedades y/o trastornos mediados por una o más de estas cinasas se proporcionan en el presente documento.

En otra realización particular adicional más, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en los que la actividad aberrante, anormal o desregulada de la familia BET de proteínas que contienen bromodominio; en particular proteínas BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t.

En otra realización particular adicional más, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas al bromodominio en animales incluyendo los seres humanos.

En otra realización particular adicional más, el método de tratamiento de enfermedades o patologías para las que está indicado un inhibidor de bromodominio comprende la administración de una cantidad eficaz de compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En otra realización particular adicional más, la enfermedad o la patología para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es autoinmunitaria, inflamatoria o cáncer.

Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o afecciones relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de lípidos, fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitíligo, enfermedades de la piel bullosa, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tal como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones

que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome séptico, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SRIS asociado a infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes simple y coronavirus.

Los inhibidores del bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas a lesión por isquemia-reperusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (ictus), síndromes coronarios agudos, lesión por reperusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación de arteria coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de miembro periférico.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico a través de la regulación de APO-A1 tales como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones víricas tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus y poxvirus y otros virus de ADN. Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo hemáticos, epiteliales incluyendo carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.

En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona entre enfermedades asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SRIS, la aparición de choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal aguda y mortalidad.

En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados a un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDMO (síndrome de disfunción de múltiples órganos).

En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras. En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio se selecciona entre infecciones y reactivaciones del herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones del herpes zóster, varicela, herpes zóster, virus del papiloma humano, neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, incluyendo la enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus tales como la viruela de las vacas y la viruela y el virus de la fiebre porcina africana. En una realización particular, un inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de infecciones por virus del papiloma humano de la piel o los epitelios cervicales.

La expresión "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" tiene por objeto incluir cada una o todas las patologías anteriores.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se puedan administrar como el producto químico en bruto, es habitual presentar el principio activo en forma de una composición farmacéutica.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención pueden ser útiles. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente utilizada, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, también puede preferirse una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención

incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

5 Una composición farmacéutica de la invención puede formularse como compatible con su vía de administración prevista, que preferentemente puede ser una administración oral. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para la administración por inhalación, tales como aerosoles o polvos secos; para la administración oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, geles, jarabes, suspensiones, emulsiones, elixires, soluciones, polvos o gránulos; para la administración rectal o vaginal, tales como supositorios; o para la inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) tal como una solución, suspensión o emulsión estéril.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de entrega de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en la 16ª edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Osol, A. Ed. (1980).

20 Los derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones experimentales normales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden determinarse por el experto en la materia, usando procedimientos de optimización de rutina. Los detalles de los procesos de acuerdo con la presente invención se detallan en la sección de ejemplos que se menciona a continuación.

30 En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las enumeradas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se reemplazan por un átomo que tiene la masa atómica o el número másico diferente de la masa atómica predominante o el número másico que generalmente se encuentra en la naturaleza para el átomo. Los isótopos de ejemplo que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

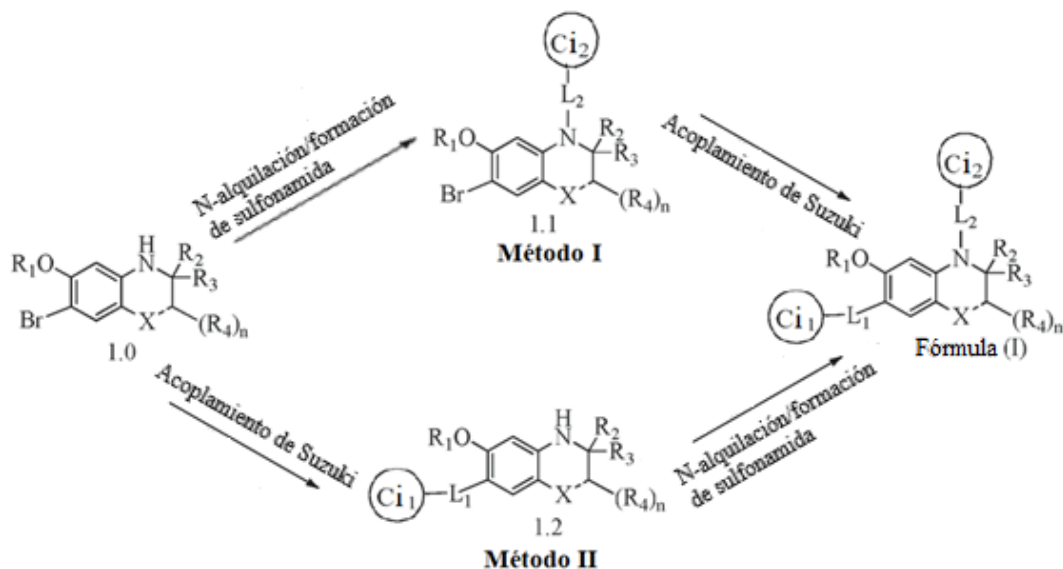
40 Las abreviaturas utilizadas en toda la memoria descriptiva pueden resumirse a continuación en el presente documento con su significado particular.

45 MeOH - Metanol; EtOH - Etanol; DME - 1,2-dimetoxietano; CHCl_3 - Cloroformo; DCM - Diclorometano; DMF - N,N-Dimetilformamida; DMSO - Dimetilsulfóxido; CDCl_3 - Cloroformo deuterado; EtOAc - Acetato de etilo; CH_3CN - Acetonitrilo; THF - Tetrahydrofurano; TEA - Trietilamina; DIPEA - Diisopropiletilamina; TFA - Ácido trifluoroacético; AcOH - Ácido acético; AlCl_3 - Cloruro de aluminio; AlBr_3 - Bromuro de aluminio; Br_2 - Bromo; NBS - N-bromosuccinimida; NCS - N-clorosuccinimida; MeI - Yoduro de metilo; KI - Yoduro de potasio; TPP - Trifenil fosfeno; NaOAc - Acetato de sodio; KOAc - Acetato de potasio; Na_2SO_4 - Sulfato de sodio; H_2SO_4 - Ácido sulfúrico; HNO_3 - Ácido nítrico; HBr - Ácido bromhídrico; NaHCO_3 - Bicarbonato de sodio; KHCO_3 - Bicarbonato de potasio; Na_2CO_3 - Carbonato de sodio; K_2CO_3 - Carbonato de potasio; Cs_2CO_3 - Carbonato de cesio; NaH - Hidruro de sodio; t-BuOK - terc-Butóxido de potasio; LDA - Diisopropilamida de litio; n-BuLi - n-Butil-litio; DIAD - Azodicarboxilato de diisopropilo; BBr_3 - Tribromuro de boro; NMP - N-metilpirrolidina; DAST - Trifluoruro de dietilaminoazufre; AgBF_4 - Tetrafluoroborato de plata; NaN_3 - Azida de sodio; CuI - Yoduro de cobre(I); $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - Dihidrato de cloruro estannoso; NaBH_4 - Borohidruro de sodio; NaCNBH_3 - Cianoborohidruro de sodio; $(\text{BOC})_2\text{O}$ - Dicarbonato de di-terc-butilo; EDC·HCl - Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HOBt - 1-Hidroxibenzotriazol; POCl_3 - Oxicloruro de fósforo; SOCl_2 - Cloruro de tionilo; AcCl - Cloruro de acetilo; Ac_2O - Anhídrido acético; NH_4Cl - Cloruro de amonio; NiCl_2 - Cloruro de níquel; H_2O_2 - Peróxido de hidrógeno; NaOEt - Etóxido de sodio; NaOMe - Metóxido de sodio; NaOH - Hidróxido de sodio; KOH - Hidróxido de potasio; HCl - Ácido clorhídrico; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ - Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ - [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - Acetato de paladio(II); BINAP - 2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno; TMS- CF_3 - (Trifluorometil)trimetilsilano; TBAF - Fluoruro de tetrabutylamonio; KCN - Cianuro de potasio; Pd/C - Paladio sobre carbono activado; H_2O - Agua; Fe - Polvo de hierro; ML - Mililitro; CCF - Cromatografía en capa fina; TA - Temperatura ambiente; h - Hora; N - Normalidad; M - Molaridad; s - Singulete; d - Doblete; t - Triplete; m - Multiplete; RMN ^1H - Resonancia magnética nuclear de protón; EM - Espectroscopía de masas; CL - Cromatografía líquida; H - Protón; MHz - Megahercios; Hz - Hercios; ppm - Partes por millón; Sa - Singulete ancho; EN - Electronebulización; Conc - Concentrado; g - Gram y Mmol - Milimol.

Esquema general:

Un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación de derivados bicíclicos heterocíclicos de fórmula (I). En el presente documento se desvela el proceso general para la preparación del compuesto de fórmula (I).

5

Esquema I:

10 En el Esquema I, los compuestos de fórmula I se preparan en dos métodos:

Método I: N-alkilación/formación de sulfonamida seguida de acoplamiento de Suzuki.

Método-II: Acoplamiento de Suzuki seguido de N-alkilación/formación de sulfonamida.

15 N-Alquilación/formación de sulfonamida:

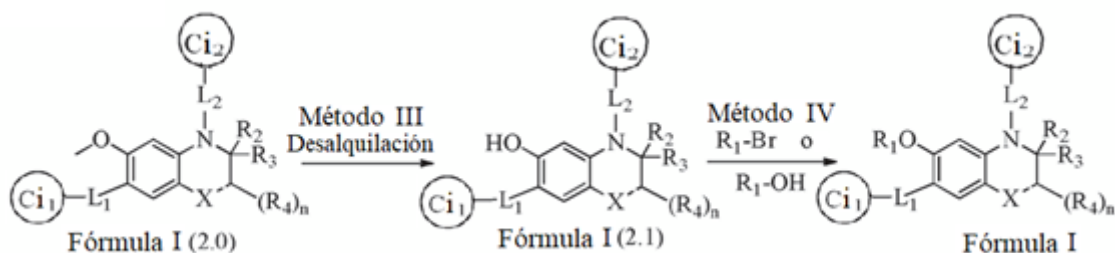
El compuesto de fórmula 1.0 y 1.2 puede someterse a una N-alkilación/sulfonilación con derivados de cloruro de sulfonilo/sulfonatos/haluro de alquilo en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, ACN, DMF, DCM, THF, Dioxano y similares) y una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃, *t*-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, Piridina y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 50 °C durante aproximadamente 2-48 h para proporcionar el compuesto de fórmula 1.1 y el compuesto de fórmula (I), respectivamente.

20

Acoplamiento de Suzuki:

25 Un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula 1.2 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1.1 y un compuesto de fórmula 1.0 con ácido/éster Ci₁-borónico respectivamente en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, DME/H₂O, 1,4-Dioxano/H₂O, DMF, DMSO y similares), una base adecuada (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc y similares) y un catalizador de Pd adecuado (por ejemplo, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)₂Cl₂, y similares) a una temperatura de aproximadamente 60 °C a 150 °C durante

30

Esquema II:

Método-111: (Desalquilación):

El compuesto de fórmula I (2.0) puede tratarse con un ácido fuerte (por ejemplo, BBr₃, HCl, HBr y similares) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, DCM, CHCl₃, DCE o 1,4-Dioxano y similares) a una temperatura de aproximadamente -78 °C a 35 °C durante aproximadamente 2 a 24 h para proporcionar el compuesto de fórmula I (2,1).

Método IV: Este método puede realizarse por cualquiera de los procedimientos alternativos que se proporcionan a continuación.

O-alkilación: El compuesto de fórmula I (2.1) puede someterse a O-alkilación con R₁-Br en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, ACN, THF, Dioxano y similares) y una base adecuada (por ejemplo, NaH, Cs₂CO₃, *t*-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, Piridina y similares) a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 120 °C durante aproximadamente 2 a 48 h para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

Reacción de Mitsunobu o de tipo Mitsunobu: El compuesto de fórmula I (2.1) puede tratarse con R₁-OH en presencia de trifetilfosfina y un reactivo adecuado como DIAD o DEAD en un disolvente adecuado (por ejemplo, dietil éter, THF y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 35 °C durante aproximadamente 8 a 24 h para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

Ejemplos

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos anteriores, no debe interpretarse limitada por los mismos; sino que, más bien, la invención abarca el área genérica que se ha desvelado anteriormente en el presente documento. Se pueden realizar diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

Los datos de EM proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

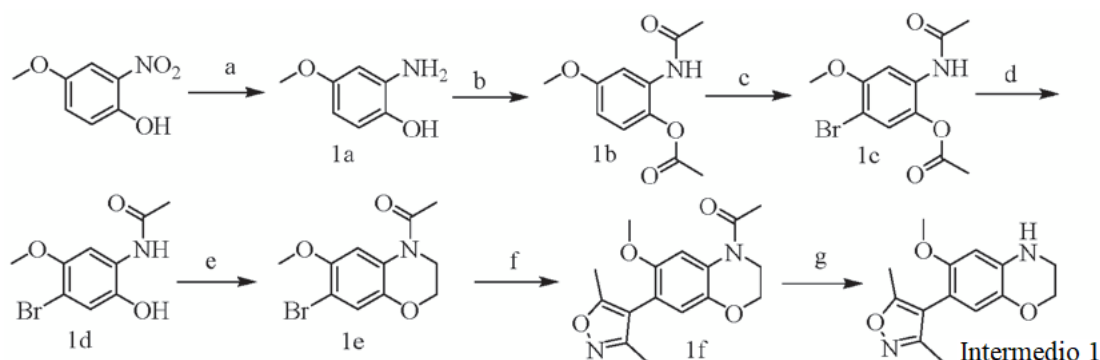
Espectro de masas: CL/EM Agilent 6120 Quadrapole LC/MS.

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como se indica a continuación:

RMN-¹H: Varian 400 MHz.

La química de microondas se realizó en un CEM Explorer.

El procedimiento para los compuestos de Fórmula (I) se detalla a continuación en el presente documento en etapas incluyendo la Síntesis general de diversos intermedios implicados en el proceso de fabricación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Intermedio 1: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina**Etapas a:** Síntesis de 2-amino-4-metoxifenol

A una solución de 4-metoxi-2-nitrofenol (5,0 g, 29,58 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd al 10 %-C (2,5 g) y la mezcla se agitó a presión de globo de H₂ a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,0 g, 97 %). El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75-6,60 (m, 1H), 6,40-6,28 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 3,75-3,60 (sa, 3H); CL-EM: *m/z* 140,1 (M+1)⁺.

Etapas b: Síntesis de 2-acetamido-4-metoxifenilacetato

A una solución enfriada con hielo de 2-amino-4-metoxifenol (5 g, 35,97 mmol) en THF (130 ml) se le añadió trietilamina (25 ml, 179,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de que se añadiese cloruro de acetilo (7,7 ml, 107,91 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ (hasta pH ~8) y se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener el residuo. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (5,0 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90-7,75 (sa, 1H), 7,25-7,10 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 224,1 (M+1)⁺.

10 **Etapa c:** Síntesis de 2-acetamido-5-bromo-4-metoxifenilacetato

A una solución enfriada con hielo de acetato de 2-acetamido-4-metoxifenilo (5,0 g, 22,42 mmol) en DMF (65 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (4,79 g, 26,90 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (4,0 g, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20-7,10 (sa, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 302,0 (M+1)⁺.

20 **Etapa d:** Síntesis de N-(4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)acetamida

A una solución de acetato de 2-acetamido-5-bromo-4-metoxifenilo (1,0 g, 3,29 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,36 g, 9,86 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,7 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 262,0 (M+1)⁺.

30 **Etapa e:** Síntesis de 1-(7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona

A una solución de N-(4-bromo-2-hidroxi-5-metoxifenil)acetamida (0,60 g, 2,30 mmol) en DCM (7,5 ml) y CH₃CN (4,5 ml) se le añadieron 1,2-dibromoetano (0,8 ml, 9,23), NaOH (0,37 g, 9,23 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0,12 g) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,5 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05-7,80 (sa, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 288,0 (M+1)⁺.

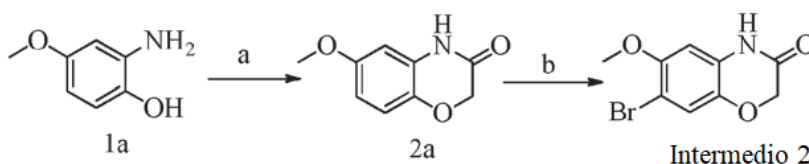
40 **Etapa f:** Síntesis de 1-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona

A una solución de 1-(7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona (0,45 g, 1,57 mmol) en 1,2-DME (4,5 ml) y H₂O (1,5 ml) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisoxazol borónico (0,66 g, 4,72 mmol), carbonato de sodio (0,42 g, 3,93 mmol) y la mezcla se desgasificó con purga de nitrógeno durante 20 minutos. Después, se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio(0) (0,09 g, 0,078 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el residuo. El residuo obtenido se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional (0,3 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-7,80 (sa, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,23 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 303,1 (M+1)⁺.

50 **Etapa g:** Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 1-(7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona (0,3 g, 0,99 mmol) en MeOH (3 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió KOH (0,35 g, 6,35 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo obtenido se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional (0,2 g, 77 %); CL-EM: *m/z* 261,1 (M+1)⁺.

Intermedio 2: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

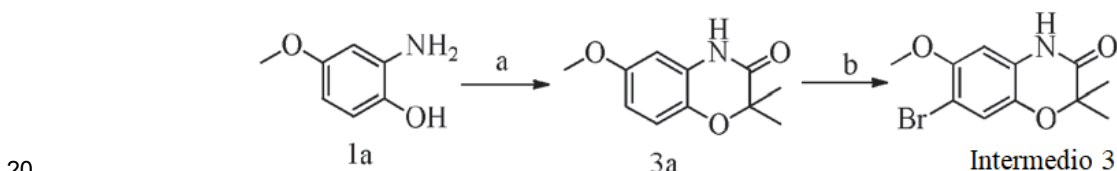


Etapa a: Síntesis de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

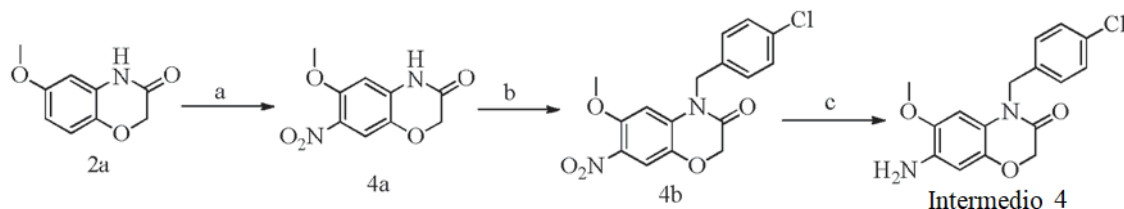
5 A una solución enfriada con hielo de 2-amino-4-metoxifenol (4 g, 28,77 mmol) en CH₃CN (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (12,0 g, 86,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de que se añadiese cloruro de 2-cloroacetilo (3,43 g, 57,55 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se concentró y se trató con agua helada para eliminar los sólidos. Los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío (4,1 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,61 (sa, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 178,2 (M-1)⁺.

10 **Etapa b:** Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

15 A una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (4,0 g, 22,9 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (10,17 g, 58,0 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío (4,0 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,72 (sa, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 257,0 (M-1)⁺.

Intermedio 3: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

25 El proceso para la preparación es similar al representado en el intermedio 2. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,64 (sa, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Intermedio 4: Síntesis de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona30 **Etapa a:** Síntesis de 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

35 A una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,60 g, 3,35 mmol) en AcOH (1,8 ml) se le añadió gota a gota HNO₃ al 70 % (0,6 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 g), los sólidos separados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,60 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,14 (sa, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). CL-EM: *m/z* 223,1 (M-1)⁺.

40 **Etapa b:** Síntesis de 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

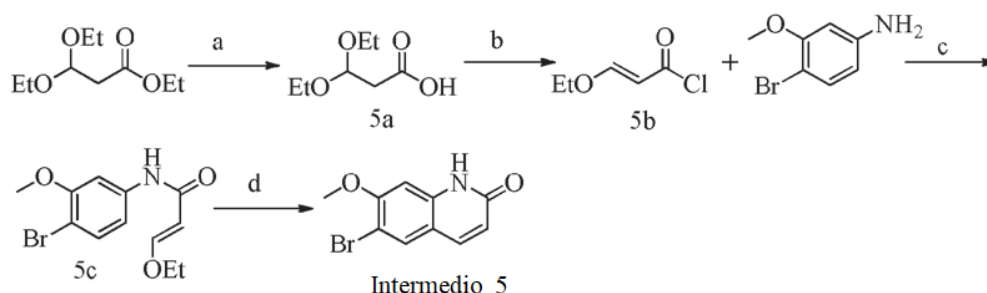
45 A una solución de 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,60 g, 2,67 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,06 g, 7,68 mmol), seguido de la adición de bromuro de 4-clorobencilo (0,41 g, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 g), los sólidos separados se filtraron, el sólido se lavó minuciosamente con agua y se secó a presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,48 g, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Etapa c: Síntesis de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

50 A una solución de 4-(4-clorobencil)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,48 g, 1,38 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (2,5 ml) a TA se le añadió NH₄Cl (0,22 g, 4,14 mmol) seguido de Fe en polvo (0,39 g, 7,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 46 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,60 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 319,1 (M+1)⁺.

5 **Intermedio 5:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



10 **Etapa a:** Síntesis de ácido 3,3-dietoxipropanoico

A una suspensión agitada de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (15,0 g, 78,88 mmol) en agua (32 ml) se le añadió NaOH (4,10 g, 102,6 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a pH ~3 con HCl ac. 3 N y se extrajo con EtOAc (500 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (11,50 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,20 (s, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,58-3,59 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).

20 **Etapa b:** Síntesis de cloruro de 3-etoxiacrililoilo

A un compuesto enfriado con hielo de ácido 3,3-dietoxipropanoico (5,00 g, 31,05 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (10,0 ml, 142,9 mmol) durante un período de 10 minutos y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un líquido de color marrón oscuro (3,0 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,94 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

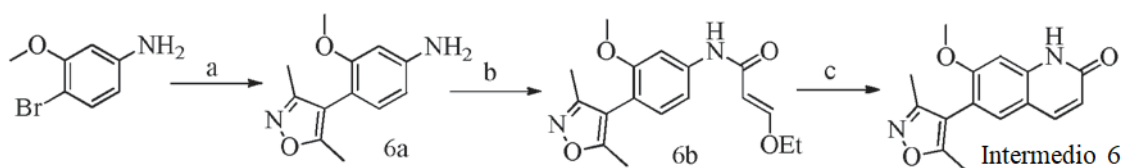
25 **Etapa c:** Síntesis de (*E/Z*)-N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3-metoxianilina (3,00 g, 14,85 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de (*E/Z*)-3-etoxiacrililoilo (2,98 g, 22,27 mmol) durante un período de 5 minutos y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con HCl ac. 1 N (100 ml), agua (150 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (3,20 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,12-7,8 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* 301,1 (M+1)⁺.

30 **Etapa d:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

Una solución de (*E/Z*)-N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida (3,0 g, 10,0 mmol) en H₂SO₄ conc. (30 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo; los sólidos separados se filtraron, el sólido se lavó minuciosamente con agua y se secó a presión reducida. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,08 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,70 (sa, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 256,0 (M+1)⁺.

45 **Intermedio 6:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



50 **Etapa a:** Síntesis de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metoxianilina

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa f del intermedio 1. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,6 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30-6,19 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 219,2 (M+1)⁺.

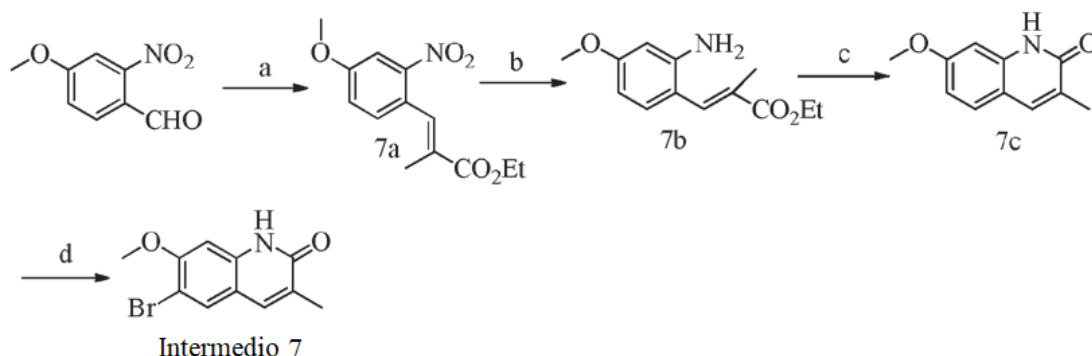
5 **Etapa b:** Síntesis de (E)-N-(4-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa c del intermedio 5. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,4 g, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,11-7,9 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,30-1,22 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 317,2 (M+1)⁺.

15 **Etapa c:** Síntesis de 6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa d del intermedio 5. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,2 g, 59 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,76 (sa, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 271,1 (M+1)⁺.

Intermedio 7: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona



20

Etapa a: Síntesis de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,44 g, 11,04 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadieron 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (1,0 g, 5,52 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (2,0 g, 5,52 mmol), la mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color marrón (0,33 g, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,28 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

30

Etapa b: Síntesis de 3-(2-amino-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo

A una solución de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (0,33 g, 1,23 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadieron HCl conc. (2,0 ml) y SnCl₂·2H₂O (1,46 g, 6,05 mmol) agitados a 80 °C durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color marrón (0,2 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (sa, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* 236,2 (M+1)⁺.

40

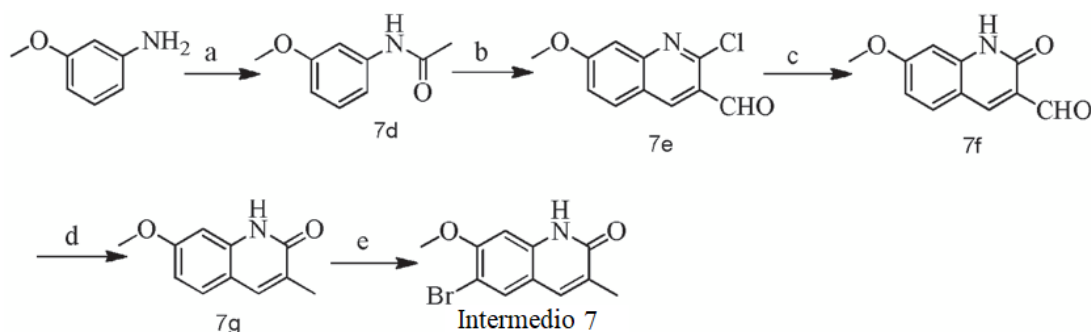
45 **Etapa c:** Síntesis de 7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

Una solución de 3-(2-amino-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (0,13 g, 0,55 mmol) en dioxano-HCl (4 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó a TA y se concentró, se neutralizó con solución ac. fría de NaHCO₃. El residuo se extrajo con EtOAc (200 ml x 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,06 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,59 (sa, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 190,2 (M+1)⁺.

50

Etapa d: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del Intermedio 2. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,06 g, 53 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,72 (sa, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 268,0 (M+1)⁺.

Procedimiento alternativo: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

10

Etapa a: Síntesis de N-(3-metoxifenil)acetamida

A una solución enfriada con hielo de 3-metoxianilina (40 g, 325,0 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadió anhídrido acético (40 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; el sólido se separó por filtración y se lavó con agua, se secó a presión reducida durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (60 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,2 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 166,2 (M+1)⁺.

Etapa b: Síntesis de 2-cloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído

Se añadió POCl₃ (339 ml, 3636,0 mmol) gota a gota a DMF (112 ml, 1454,4 mmol) a 0 °C, después de agitar durante 5 minutos, se añadió N-(3-metoxifenil)acetamida (60 g, 363,6 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en agua con hielo; el sólido se separó por filtración y se lavó con agua, se secó a presión reducida durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (88 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 2,5 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 222,1 (M+1)⁺.

Etapa c: Síntesis de 7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

Una suspensión de 2-cloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído (8,0 g, 36,2 mmol) en ácido acético al 70 % (370 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y verterla en hielo triturado, el sólido se separó por filtración y se lavó con agua, se secó a presión reducida durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,6 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,5 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 204,1 (M+1)⁺.

Etapa d: Síntesis de 7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

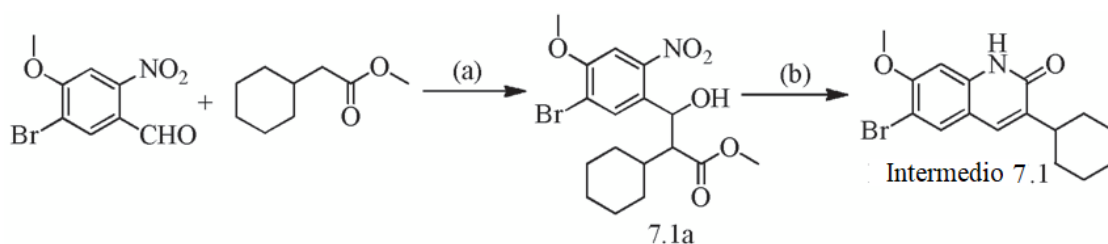
A una solución enfriada con hielo de 7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (6 g, 29,55 mmol) en TFA (110 ml) se le añadió trietilsilano (13,2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; el sólido se separó por filtración y se lavó con agua, se secó a presión reducida durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78-6,75 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 190,1 (M+1)⁺.

Etapa e: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del Intermedio 2.

50

Intermedio 7.1: Síntesis de 6-bromo-3-ciclohexil-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona:



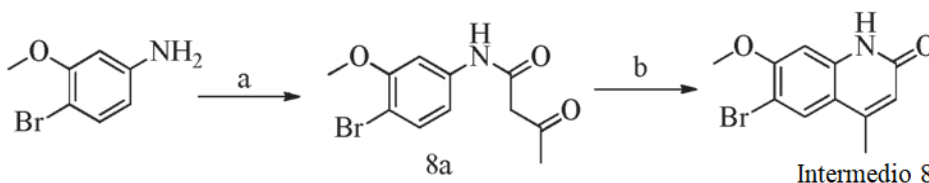
Etapa a: Síntesis de 3-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenilo)-2-ciclohexil-3-hidroxi propanoato de metilo

5 A una solución de 2-ciclohexilacetato de metilo (0,39 g, 2,49 mmol) en THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió LDA 2,0 M en THF (2,4 ml, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h en las mismas condiciones, después se añadió 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (0,5 g, 1,92 mmol) en THF y la mezcla se agitó a $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se usó para una etapa adicional sin purificación (0,07 g en bruto).

Etapa b: Síntesis de 6-bromo-3-ciclohexil-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

15 A una solución de 3-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)-2-ciclohexil-3-hidroxi propanoato de metilo (0,5 g, 1,29 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió polvo de hierro (0,2 g, 3,88 mmol) y la mezcla se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con filtrado combinado de EtOAc, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para una etapa adicional sin purificación (0,4 g en bruto). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 6H), 1,34-1,23 (m, 4H); CL-EM: m/z 336,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Intermedio 8: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4-metilquinolin-2(1H)-ona



25

Etapa a: Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-oxobutanamida

30 A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxianilina (0,5 g, 2,47 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron acetato de etilo (0,5 ml, 3,71), etóxido de sodio (0,34 g, 4,94 mmol) y la mezcla se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,4 g, 90 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,21 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,11-7,8 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H); ES-MS: m/z 286,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

35

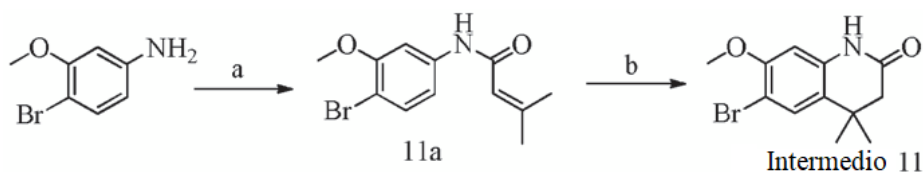
Etapa b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4-metilquinolin-2(1H)-ona

40 El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa d del intermedio 5. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,33 g, 90 %); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,56 (sa, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); CL-EM: m/z 268,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los siguientes Intermedios 9 y 10 se prepararon de acuerdo con el protocolo anterior.

Int. N.º	Estructura	Datos de caracterización	Int. N.º	Estructura	Datos de caracterización
9		CL-EM: m/z 323,3 ($\text{M}+1$) $^+$.	10		CL-EM: m/z 297,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 **Intermedio 11:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona:



Etapa a: Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metilbut-2-enamida

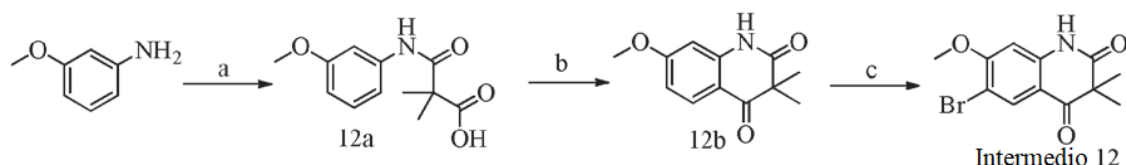
5 A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (2,0 g, 9,90 mmol) en cloroformo (20 ml) se le añadió cloruro de 3-metilbut-2-enilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre solución ac. fría de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (1,7 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 284,0 (M+1)⁺.

Etapa b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

15 Se calentó N-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metilbut-2-enamida (0,5 g, 1,76 mmol) a 130 °C antes de que se añadiese cloruro de aluminio (0,35 g, 2,64 mmol) en porciones durante un periodo de 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (0,15 g, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,14 (sa, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,19 (s, 6H); ESMS: *m/z* 285,0 (M+1)⁺.

Intermedio 12: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona

25



Etapa a: Síntesis de ácido 3-((3-metoxifenil)amino)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico

30 Una solución de ácido 2,2-dimetilmalónico (5,3 g, 40,65 mmol) y cloruro de tionilo (3,5 ml, 48,78 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y la solución se añadió lentamente a una solución de 3-metoxi anilina (5 g, 40,65 mmol) y trietilamina (5,6 ml, 40,65 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con una solución de NaOH 5 N (pH ~9-11), se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,65 (sa, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); ES-MS: *m/z* 236,1 (M-1)⁻.

Etapa b: Síntesis de 7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona

Una solución de ácido 3-((3-metoxifenil)amino)-3-oxopropanoico (0,5 g, 2,39 mmol) en ácido poli fosfórico (5 ml) se calentó a 130 °C durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (malla 60-120) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, 54 %); EN-EM: *m/z* 220,1 (M+1)⁺.

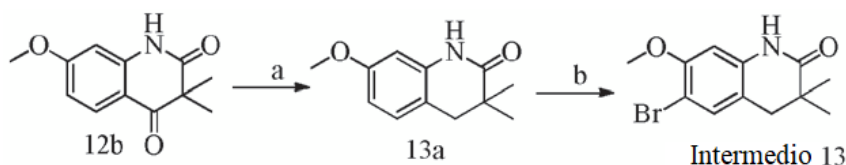
45

Etapa c: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona

50 El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del intermedio 2. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, 0,15 g (73 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (s, 6H); CL-EM: *m/z* 299,1 (M+1)⁺.

Intermedio 13: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

55

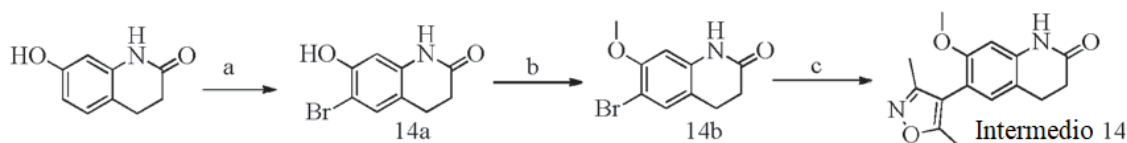
**Etapa a:** Síntesis de 7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 5 A una solución agitada de 7-metoxi-3,3-dimetilquinolina-2,4(1H,3H)-diona (0,25 g, 1,14 mmol) en AcOH (28 ml), se le añadieron Ac_2O (0,12 ml), H_2SO_4 conc. (0,02 ml) y Pd al 10 %-C y la mezcla después se hidrogenó usando presión de globo de hidrógeno a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se añadió NaHCO_3 en polvo al filtrado y se extrajo con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,15 g, 65 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,03 (s, 6H); CL-EM: m/z 206,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapa b: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 15 El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del intermedio 2. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 60 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,03 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,03 (s, 6H); CL-EM: m/z 286,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 20 **Intermedio 14:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

**Etapa a:** Síntesis de 6-bromo-7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- 25 El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del intermedio 2. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, 75 %); RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9,46 (sa, 1H), 9,39 (sa, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); EN-EM m/z 244,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

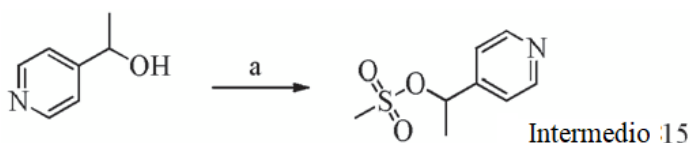
- 30 **Etapa b:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- A una suspensión agitada de 6-bromo-7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,2 g, 9 mmol) en etanol se le añadió K_2CO_3 (2,49 g, 18,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron yoduro de metilo (2,5 g, 18,1 mmol), KI (0,075 g, 18,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,7 g, 73 %). RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 10,07 (sa, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H); EN-EM m/z 256,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

- 40 **Etapa c:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

- El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa f del intermedio 1. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,150 g, 47 %). RMN ^1H (400 MHz; DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); EN-EM m/z 273,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

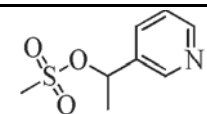
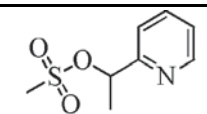
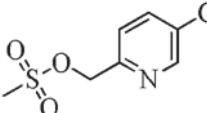
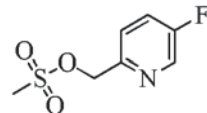
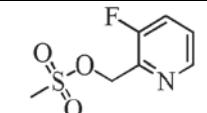
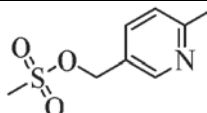
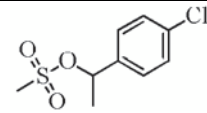
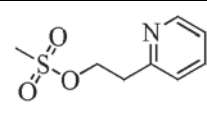
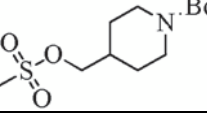
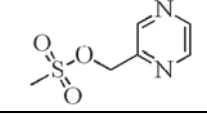
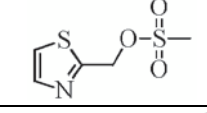
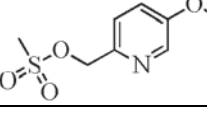
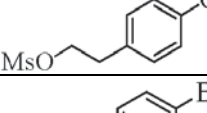
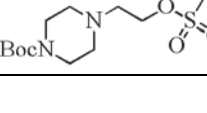
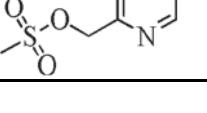
- 45 **Intermedio 15:** Síntesis de metanosulfonato de 1-(piridin-4-il)etilo



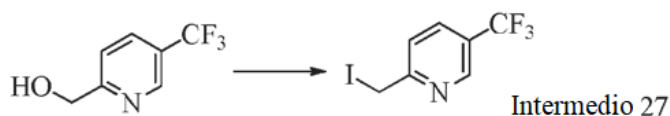
- 50 **Etapa a:** A una solución enfriada con hielo de 1-(piridin-4-il)etanol (0,25 g, 2,07 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,58 ml, 4,14 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 4,14 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó

con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,42 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,80 (qt, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* 202,1 (M+1)⁺.

5 Los intermedios 16 a 26, 26a, 26b, 26c y 26d a continuación se prepararon de acuerdo con el protocolo anterior.

Int. N.º	Estructura	Datos de caracterización	Int. N.º	Estructura	Datos de caracterización
16		-	17		CL-EM: <i>m/z</i> 202,1 (M+1) ⁺ .
18		CL-EM: <i>m/z</i> 221,1 (M+1) ⁺ .	19		-
20		CL-EM: <i>m/z</i> 206,1 (M+1) ⁺ .	21		-
22		-	23		EN-EM: <i>m/z</i> 202,1 (M+1) ⁺ .
24		-	25		EN-EM: <i>m/z</i> 189,1 (M+1) ⁺ .
26		EN-EM: <i>m/z</i> 194,1 (M+1) ⁺ .	26a		CL-EM: <i>m/z</i> 218,1 (M+1) ⁺ .
26b		-	26c		-
26d		-			

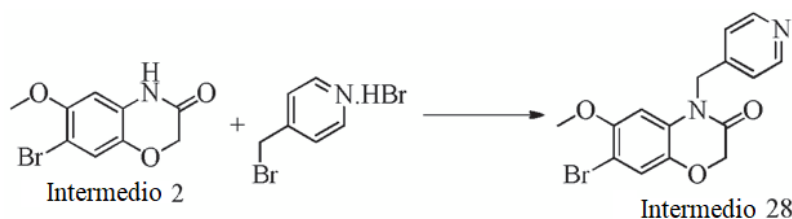
Intermedio 27: Síntesis de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)piridina



15 A una solución agitada de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (0,9 g, 5,02 mmol) en THF anhidro (10 ml), se le añadieron trifenilfosfina (1,97 g, 7,54 mmol), imidazol (1,02 g, 15,08 mmol) y yodo (1,92 g, 7,54 mmol) secuencialmente a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con un tiosulfato de sodio acuoso (20 ml). El disolvente orgánico se separó y la capa acuosa se extrajo con dietil éter. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120 y EtOAc al 2 % en hexano como eluyente) para producir el compuesto del título (0,30 g, 20 %). RMN ¹H, CDCl₃, 300 MHz: δ 8,82 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H); CL-EM: *m/z* 287,8 (M+1)⁺.

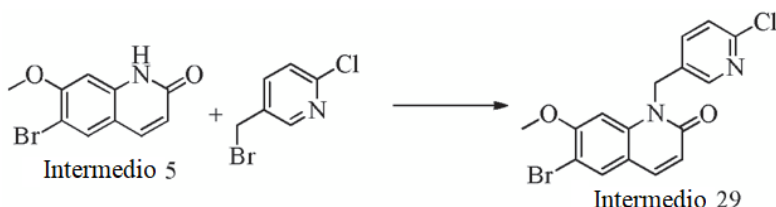
20

Intermedio 28: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Método A)



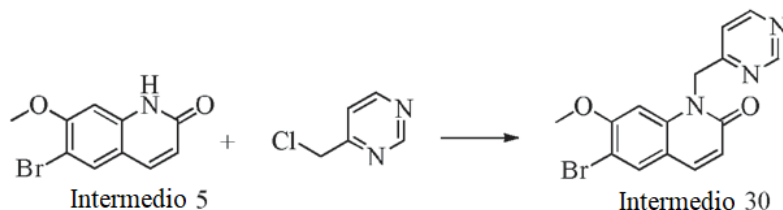
5 A una solución de intermedio 2 (0,5 g, 1,98 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadieron carbonato de cesio (1,58 g, 4,85 mmol) **seguido de** 4-(bromometil)piridina-HBr (0,73 g, 2,91 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera. (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,52 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,31-7,30 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

Intermedio 29: Síntesis de 6-bromo-1-((6-cloropiridin-3-il) metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (**Método-B**)



15 A una solución de Intermedio 5 (0,2 g, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,32 g, 0,99 mmol) seguido de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (0,33 g, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante CCF preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,05 g, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,9 y 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 5,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3 H); CL-EM: *m/z* 379,0 (M+1)⁺.

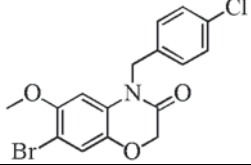
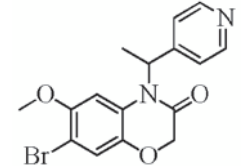
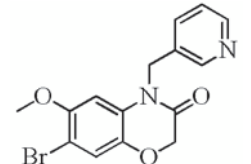
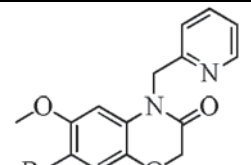
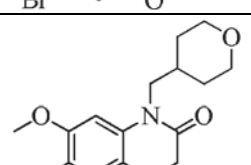
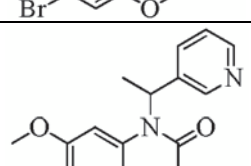
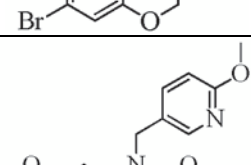
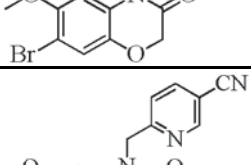
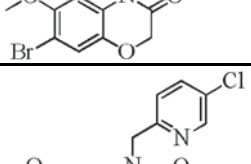
25 **Intermedio 30:** Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil) quinolin-2(1H)-ona (**Método-C**)

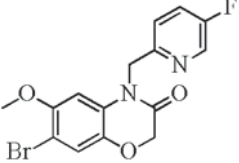
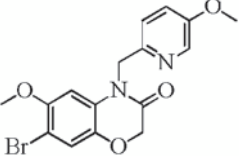
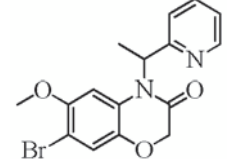
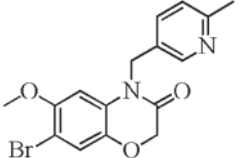
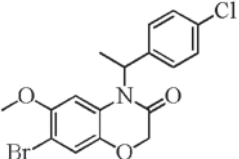
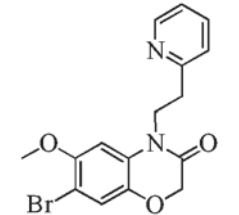
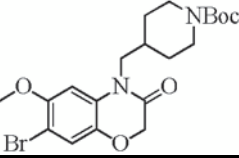
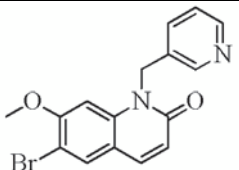
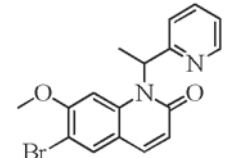


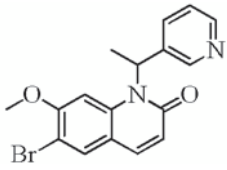
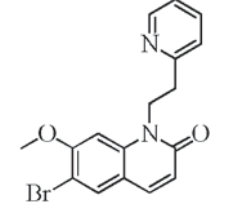
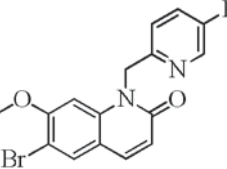
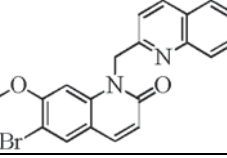
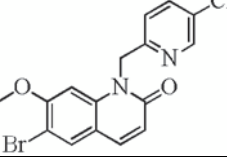
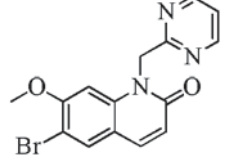
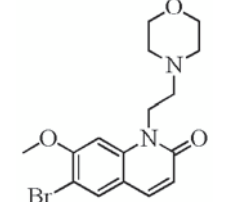
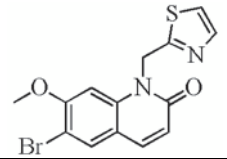
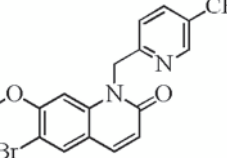
30 A una solución agitada de intermedio 5 (0,15 g, 0,59 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron NaH al 60 % (0,035 g, 0,088 mmol), 4-(clorometil)pirimidina (0,113 g, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,08 g, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,07-9,06 (m, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,41-7,39 (m 1H), 6,94 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 346,1 (M+1)⁺.

Los intermedios a continuación se prepararon usando los tres métodos diferentes anteriores. Esta reacción de N-alquilación puede realizarse usando el reactivo apropiado que tiene haluro/mesilato de alquilo en presencia de una base adecuada.

40

Int. N.º	Estructura	Método	Datos de caracterización
31		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 - 7,10 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); EN-EM: <i>m/z</i> 382,1 (M+H) ⁺ .
32		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15-60,5 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,79 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 364,10 (M+1) ⁺ .
33		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63-8,56 (m, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,69 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 351,0 (M+1) ⁺ .
34		A	RMN ¹ H(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,66 (td, <i>J</i> = 7,6 y 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 349,0 (M+1) ⁺ .
35		A	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,26 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 11,6 y 2,8 Hz, 2H), 3,21 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 358,1 (M+1) ⁺ .
36		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,4 y 3,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,14 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,83 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 364,0 (M+1) ⁺ .
37		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,8 y 2,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). CL-EM: <i>m/z</i> 381,0 (M+1) ⁺ .
38		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 7,6 y 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,0 (M+1) ⁺ .
39		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 384,0 (M+1) ⁺ .

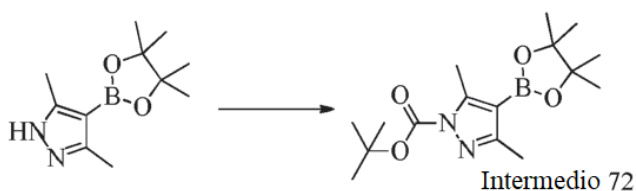
Int. N.º	Estructura	Método	Datos de caracterización
40		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 367,0 (M+1) ⁺ .
41		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 381,0 (M+1) ⁺ .
42		A	RMN ¹ H(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59-8,58 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,23-6,18 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 365,0 (M+1) ⁺ .
43		A	CL-EM: <i>m/z</i> 363,0 (M+1) ⁺ .
44		A	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,35 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,78 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); EN-EM: <i>m/z</i> 398,1 (M+1) ⁺ .
45		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,52 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,30 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 363,0 (M+1) ⁺ .
46		A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 5 H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H).
47		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,59 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 3,9 y 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 346,0 (M+1) ⁺ .
48		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57-8,55 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 361,0 (M+1) ⁺ .

Int. N.º	Estructura	Método	Datos de caracterización
49		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 359,0 (M+1) ⁺ .
50		A	CL-EM: <i>m/z</i> 359,1 (M+1) ⁺ .
51		A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,49 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 365,0 (M+1) ⁺ .
52		A	RMN ¹ H (400 MHz DMSO-d ₆): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,01 (t, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 395,0 (M+1) ⁺ .
53		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,1 (M+1) ⁺ .
54		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,74-8,73 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,417,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 348,0 (M+1) ⁺ .
55		B	EN-EM: <i>m/z</i> 367,1 (M+1) ⁺ .
56		B	CL-EM: <i>m/z</i> 353,0 (M+1) ⁺ .
57		B	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 414,8 (M+1) ⁺ .

Int. N.º	Estructura	Método	Datos de caracterización
58		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 1,23 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 377,1 (M+1) ⁺ .
59		B	EN-EM: <i>m/z</i> 377,0 (M+1) ⁺ .
60		B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,56 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 361,0 (M+1) ⁺ .
61		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,55 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 393,0 (M+1) ⁺ .
62		B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 406,0 (M+1) ⁺ .
63		B	CL-EM: <i>m/z</i> 427,1 (M+H, 97,56 %).
64		B	CL-EM: <i>m/z</i> 429,1 (M+2) ²⁺ .
65		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,40 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 391,0 (M+1) ⁺ .
66		B	CL-EM: <i>m/z</i> 375,1 (M+1) ⁺ .

Int. N.º	Estructura	Método	Datos de caracterización
67		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); CL-EM: m/z 359,1 (M+1) ⁺ .
68		B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,49-8,48 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); CL-EM: m/z 413,0 (M+1) ⁺ .
69		B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,64 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,83-0,78 (m, 2H); CL-EM: m/z 385,1 (M+1) ⁺ .
70		C	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); EM (EN) m/e 347,0 (M+2) ²⁺ .
71		C	RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (S, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,93 (S, 1H), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,82 (S, 3H); EM (CL) m/e 378,0 (M+1) ⁺ .

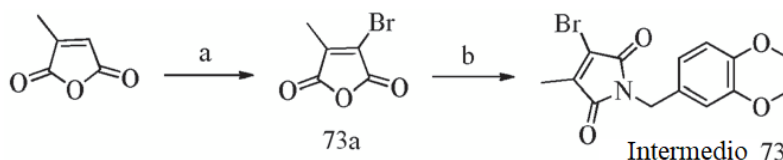
Intermedio 72: Síntesis de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



5

A una solución agitada de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,5 g, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) y solución 2 M de Na₂CO₃ (2,5 ml) se le añadió Boc-anhídrido (0,62 ml, 2,70 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,45 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,26 (s, 12H); CL-EM: m/z 323,2 (M+1)⁺.

15 **Intermedio 73:** Síntesis de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

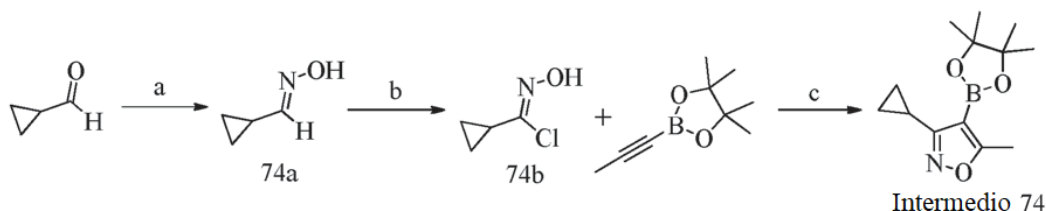


Etapa a: Síntesis de 3-bromo-4-metilfurano- 2,5-diona

Una mezcla agitada de 3-metil-2,5-furandiona (2,0 g, 17,85 mmol), AlBr_3 (0,11 g, 3,18 mmol) y Br_2 (1,6 ml, 71,4 mmol) se calentó durante la noche a 120 °C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl al 0,1 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación (3,20 g, en bruto). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,21 (s, 3H).

Etapa b: Síntesis de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

Una solución agitada de 3-bromo-4-metil-2,5-furandiona (1,0 g, 5,29 mmol) en ácido acético (10 ml) se trató con 1-[3,4-bis(metilo)fenil]metanamina (0,8 g, 5,29 mmol) a TA. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se tomó en AcOH (20 ml) y se añadió AcONa (0,315 g, 4,23 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua fría, antes de que se extrajese con DCM (50 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con EtOAc al 10 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,0 g, 55,8 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95-6,92 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); CL-EM: m/z 341,8 ($\text{M}+1$) $^+$.

Intermedio 74: Síntesis de 3-ciclopropil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol**Etapa a:** Síntesis de oxima de ciclopropanocarbaldehído

A una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (3,0 g, 45 mmol) en agua (10 ml) se le añadieron Na_2CO_3 (2,4 g, 18 mmol) y una disolución de ciclopropanocarboxaldehído (2,1 g, 30 mmol) en alcohol etílico (9 ml) a TA. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se recristalizó con hexano en forma de agujas cristalinas de color blanco (2,20 g, 99 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (sa, 1H), 6,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H), 0,97-0,83 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H); CL-EM: m/z 86,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

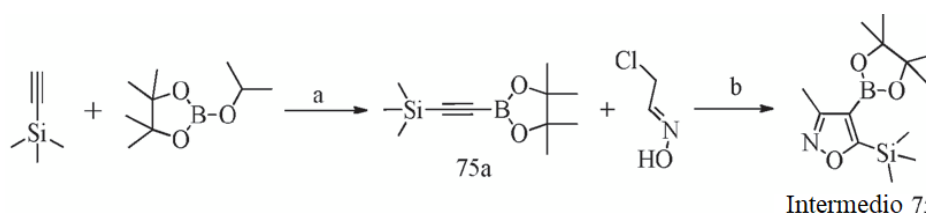
Etapa b: Síntesis de cloruro de N-hidroxiciclopropanocarbimidoilo

A una solución agitada de oxima de ciclopropanocarbaldehído (1,0 g, 11,75 mmol) en DMF (10 ml) mantenida a TA, se le añadió NCS (1,50 g, 27,74 mmol) en atmósfera de argón a TA y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,00 g, en bruto); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,92 (sa, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H).

Etapa c: Síntesis de 3-ciclopropil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol

Una solución agitada de cloruro de N-hidroxiciclopropanocarbimidoilo (0,5 g, 4,20 mmol) en DME (16 ml) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-in-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,69 g, 4,2 mmol) y KHCO_3 (0,84 g, 8,4 mmol) a TA en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (usando EtOAc al 10-20 %/Hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,5 g); CL-EM: m/z 249,8 ($\text{M}+1$) $^+$.

Intermedio 75: Síntesis de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trimetilsilil) isoxazol



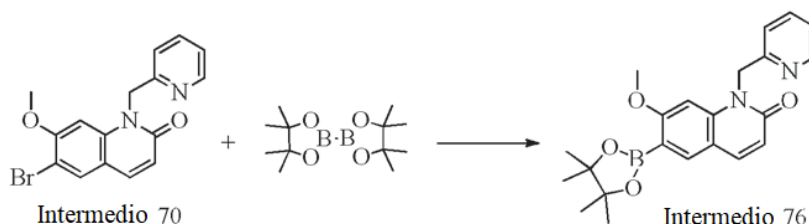
Etapa a: Síntesis de trimetil((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etinil)silano

- 5 A una solución agitada de trimetilsililacetileno (5,27 g, 53,76 mmol) en THF (100 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió 2,5 M de n-BuLi en n-hexano (35,3 ml, 53,76 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 g, 53,76 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el pH se ajustó a 3 usando HCl anhidro. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se destiló para proporcionar el producto del título (10,00 g, en bruto). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,17 (s, 12H), 0,14 (s, 9H).

Etapa b: Síntesis de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trimetilsilil)isoxazol

- 15 Una solución de cloroacetaldoxima (0,5 g, 4,62 mmol), trimetil((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etinil)silano (0,833 g, 3,73 mmol) y KHCO_3 (0,934 g, 9,35 mmol) en DME (16 ml) se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 % de EtOAc/Hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,60 g, 45,5 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2,40 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 0,37 (s, 9H); CL-EM: m/z 282,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

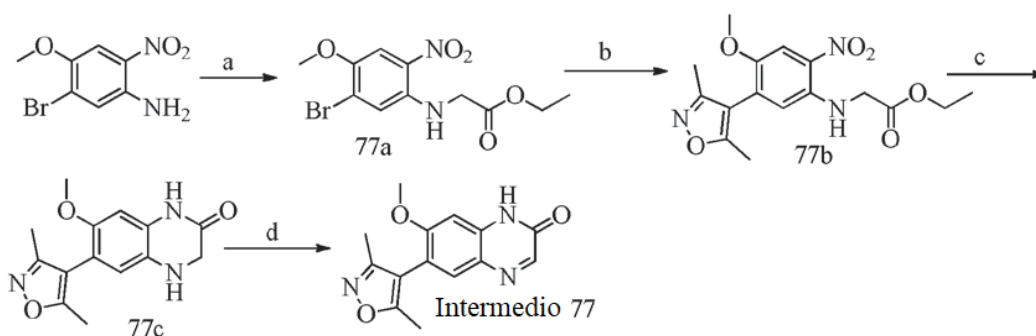
Intermedio 76: Síntesis de 7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1H)-ona



- 25 En un tubo de reacción resellable, a una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,90 mmol) en 1,4-dioxano, se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,1 g, 4,30 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,23 g, 0,29 mmol) y KOAc (0,85 g, 8,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución se desgasificó con gas nitrógeno durante 15 minutos, después se calentó gradualmente a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a la misma temperatura hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (malla 60-120, EtOAc al 50-100 %-hexanos como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (0,80 g, 70,7 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,3-7,19 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,56-6,45 (m, 1H), 5,60 (d, $J = 18,8\text{ Hz}$, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,26 (s, 12H); CL-EM: m/z 393,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Intermedio 77: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona

40



Etapa a: Síntesis de 2-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetato de etilo

5 A una suspensión de 5-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina (1 g, 4,0 mmol) en acetato de etilbromo (8 g, 4,7 mmol) se le añadió K_2CO_3 (0,838 g, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se mantuvo durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml, 3 veces) y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc al 2-5 % en hexano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,600 g, 45 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (sa, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (EN) m/e 333,1 ($M+1$) $^+$.

Etapa b: Síntesis de 2-((5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetato de etilo

15 A una solución agitada de 2-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetato de etilo (1 g, 3,0 mmol) en 10 ml de 1,4-Dioxano:H $_2$ O (7:3) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisooxazol-4-borónico (0,847 g, 6,0 mmol), K_2CO_3 (1,243 g, 9,0 mmol), seguido de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,210 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo durante 1,5 horas a la misma temperatura. Después, se dejó a TA y se mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml, 3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 67 %); EM (EN) m/e 350,2 ($M+1$) $^+$.

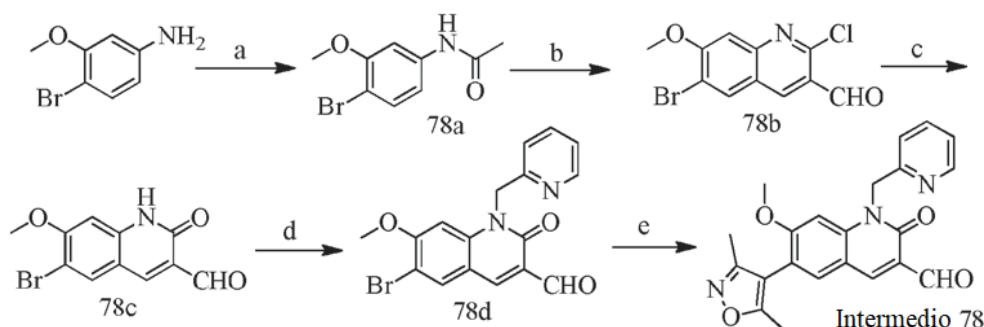
Etapa c: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona

25 A una solución agitada de 2-((5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetato de etilo (0,07 g, 2,0057 mmol) en 10 ml de etanol se le añadió $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,25 g, 10,028 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó con Na_2CO_3 ac., se extrajo con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,500 g, 97 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (sa, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). EM (EN) m/e 274,2 ($M+1$) $^+$.

Etapa d: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona

35 A una solución agitada de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (0,200 g, 0,7782 mmol) en solución de NaOH al 8 % (2,64 ml) se le añadió H_2O_2 al 30 % (2,34 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo durante 4 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió ácido acético (0,3 ml) gota a gota. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,117 g, 59 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). EM (EN) m/e 272,1 ($M+1$) $^+$.

40 **Intermedio 78:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

**Etapa a:** Síntesis de N-(4-bromo-3-metoxifenil)acetamida

50 A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3-metoxianilina (2,0 g, 9,90 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió trietilamina (4,1 ml, 29,7 mmol), después de agitar durante 5 minutos, se añadió cloruro de acetilo (1,05 ml, 14,85 mmol). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución ac. de $NaHCO_3$ (hasta pH ~8) se extrajo con DCM (200 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,5 g). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,10 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: m/z 244,1 ($M+1$) $^+$.

Etapa b: Síntesis de 6-bromo-2-cloro-7-metoxiquinoxalina-3-carbaldehído

Se añadió POCl_3 (7,6 ml, 81,96 mmol) gota a gota a DMF (2,5 ml, 32,78 mmol) a 0 °C, después de agitar durante 5 minutos, se añadió N-(4-bromo-3-metoxifenil)acetamida (2,0 g, 8,19 mmol) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en hielo picado y se extrajo con EtOAc (200 ml, x 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (2,0 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,07 (s, 3H); CL-EM: m/z 300 (M+1) $^+$.

Etapa c: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

Una suspensión de 6-bromo-2-cloro-7-metoxiquinolin-3-carbaldehído (2,0 g, 6,65 mmol) en ácido acético al 70 % (40 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se precipitó un producto sólido que se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (1,5 g, 80 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); CL-EM: m/z 284 (M+1) $^+$.

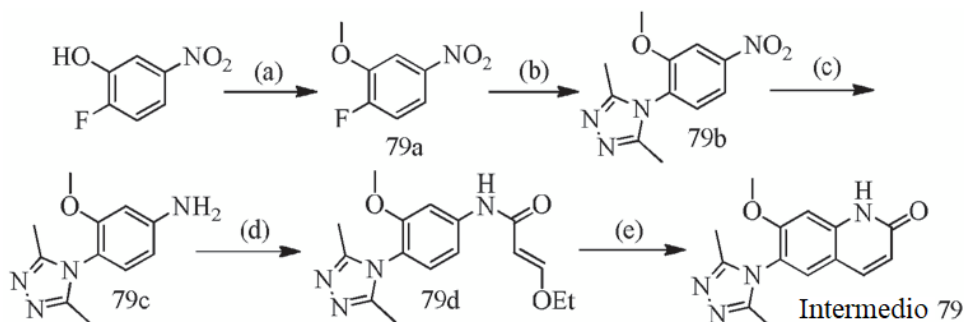
Etapa d: Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

A una solución de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (9 g, 31,91 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió carbonato de potasio (13,2 g, 95,73 mmol) seguido de clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (6,4 g, 35,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (400 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml), salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (7,5 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); CL-EM: m/z 373,0 (M) $^+$.

Etapa e: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

A una solución agitada de 6-bromo-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (4,0 g, 10,72 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y H_2O (10 ml) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisoxazolborónico (2,30 g, 16,08 mmol), carbonato de sodio (3,41 g, 32,16 mmol) y la mezcla se desgasificó con purga de nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (2,47 g, 2,14 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,2 g, 76 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CL-EM: m/z 390,1 (M+1) $^+$.

Intermedio 79: Síntesis de 6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa a: Síntesis de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzeno

A una solución de 2-fluoro-5-nitrofenol (5,0 g, 31,84 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (5,27 g, 38,1 mmol), después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se añadió yoduro de metilo (3 ml, 47,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, los sólidos separados se filtraron, el sólido se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino (4,0 g, 73,5 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,89-7,84 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapa b: Síntesis de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol

A una solución de 3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (0,44 g, 4,49 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (60 %) (0,33 g,

8,18 mmol), después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (0,7 g, 4,09 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se usó en etapas posteriores sin purificación (0,8 g); CL-EM: m/z 249,0 (M+H).

Etapla c: Síntesis de 4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-metoxianilina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a una solución agitada de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (800 mg, 3,22 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron polvo de Fe (1,26 g, 22,5 mmol) y NH₄Cl (1,2 g, 22,5 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre un lecho de celite y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). El filtrado se lavó secuencialmente con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación. (600 mg, en bruto). CL-EM m/z : 219,1 (M+1)⁺.

Etapla d: Síntesis de (E)-N-(4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-metoxifenil)-3-etoxiacrilamida

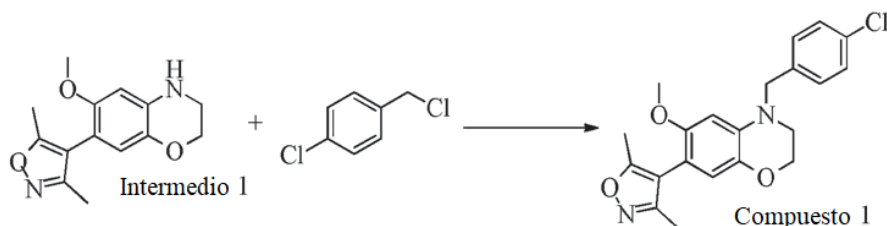
El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa b del intermedio 2. CL-EM: m/z 317,0 (M+1)⁺.

Etapla e: Síntesis de 6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

El proceso de esta etapa se adoptó del intermedio 2 de la etapa c. CL-EM: m/z 271,1 (M+1)⁺.

La presente invención se ejemplifica adicionalmente pero no se ve limitada por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

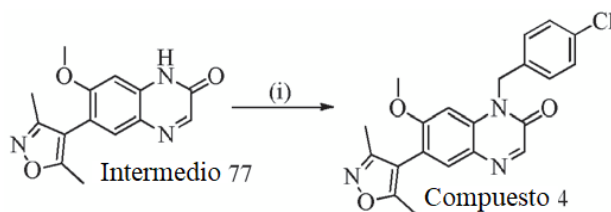
Ejemplo I: Síntesis de 4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (Compuesto-1)



A una solución de intermedio 1 (0,04 g, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,064 g, 0,46 mmol), bromuro de 4-cloro bencilo (0,038 g, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de CCF preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un semisólido de color blanquecino (0,010 g, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,44-7,39 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); EN-EM: m/z 385,2 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon usando el procedimiento similar al del Compuesto 1 (Ejemplo I).

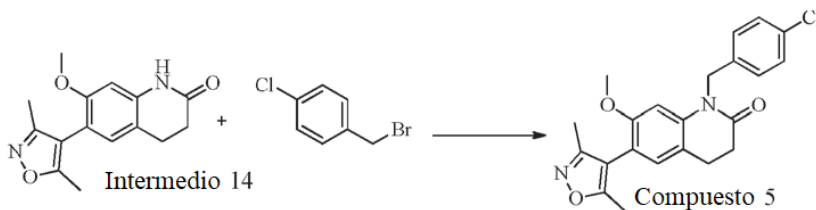
Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
2		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); CL-EM: m/z 392,1 (M+1) ⁺ .
3		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 8,63 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H) 7,86 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); CL-EM: m/z 362,0 (M+1) ⁺ .

Ejemplo II: Síntesis de 1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (Compuesto 4)

5

A una solución agitada de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (0,127 g, 0,4317 mmol) en 2 ml de DMF a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (0,025 g, 1,0869 mmol), seguido de bromuro de 4-clorobencilo (0,098 g, 0,4780 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, se lavaron con agua (50 ml, 3 veces), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (MeOH al 2 % en DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,017 g, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); EM (EN) *m/z* 396,1 (M+1)⁺.

15

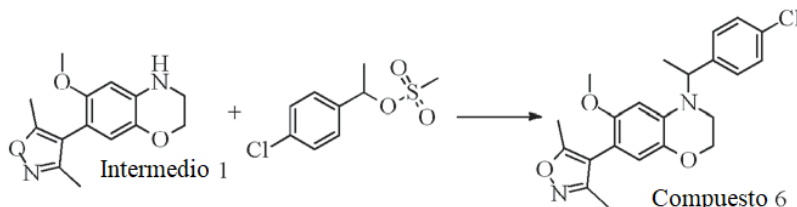
Ejemplo III: Síntesis de 1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 5)

20

A una suspensión agitada de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,180 g, 0,629 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (0,140 g, 1,25 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 0 °C y se añadieron 1-(bromo metil)-4-clorobenceno (0,194 g, 0,94 mmol) y KI (0,005 g, 0,031 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, seguido de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 8 %); RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,41-7,34 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). EM (EN) *m/e* 397,3 (M+1)⁺.

25

30

Ejemplo IV: Síntesis de 4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (Compuesto 6)

35

A una solución de intermedio 1 (0,020 g, 0,076 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0,050 g, 0,15 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (0,017 mg, 0,007 mmol) seguido de 1-(4-clorofenil)etilmetanosulfonato (0,018 g, 0,076 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color marrón (0,003 g, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50-7,30 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* 399,2 (M+1)⁺.

40

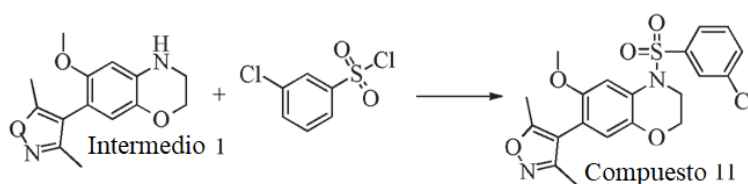
45

Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el protocolo anterior usando el intermedio de partida proporcionado y los reactivos en condiciones de reacción adecuadas.

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,34-30 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 366,2 (M+1) ⁺ .
8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 363,2 (M+1) ⁺ .
9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,27 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,80-7,60 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .
10*		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 364,2 (M+1) ⁺ .

* El compuesto 10 se preparó a partir del intermedio 14 y clorhidrato de 2-(clorometil)piridina usando el procedimiento similar al representado para el Compuesto 6 (Ejemplo IV).

Ejemplo V: Síntesis de 4-((3-clorofenil)sulfonyl)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (Compuesto 11)



5

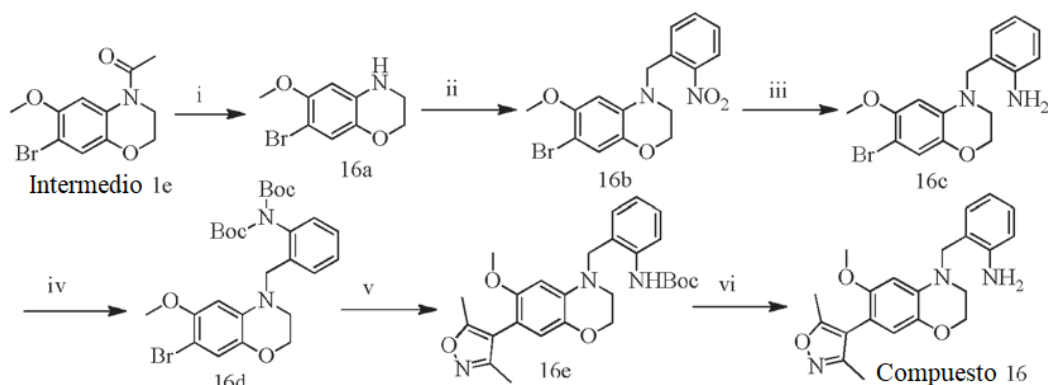
A una solución de cloruro de 3-clorobenceno-1-sulfonyl (0,052 g, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (0,03 ml, 0,38 mmol) seguida de intermedio 1 (0,050 g, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de CCF preparativa para proporcionar el producto del título (0,020 g, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,83-7,80 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 435,1 (M+1)⁺.

15 Los compuestos a continuación se prepararon de acuerdo con el protocolo anterior usando el intermedio de partida proporcionado y reactivos en condiciones de reacción adecuadas.

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
12		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,96 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,89-8,88 (m, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 402,1 (M+1) ⁺ .
13		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,74 (sa, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 479,1 (M+1) ⁺ .
14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,45 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 445,1 (M+1) ⁺ .
15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 409 (M+1) ⁺ .

Ejemplo VI: Síntesis de 2-((7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina (Compuesto 16)

5



Etapa i: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

10 A una solución de intermedio 1e (2,00 g, 6,99 mmol) en MeOH (10 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió KOH (1,17 g, 20,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se llevó tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional (1,2 g, 70 %). CL-EM: *m/z* 246,0 (M+2)²⁺.

15

Etapa ii: Síntesis de 7-bromo-6-metoxi-4-(2-nitrobenzil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

A una solución de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (1,00 g, 4,09 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,13 g, 8,18 mmol), bromuro de 2-nitrobenilo (1,32 g, 6,14 mmol) y la mezcla se agitó a TA

durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se llevó tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,60 g, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09-8,07 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,38-3,36 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 379,1 (M+1)⁺.

Etapla iii: Síntesis de 2-((7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina

A una solución enfriada con hielo de 7-bromo-6-metoxi-4-(2-nitrobencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0,5 g, 1,26 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NiCl₂·6H₂O (0,3 g, 1,26 mmol) seguido de NaBH₄ (0,23 g, 6,32 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (0,2 g, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,00-6,90 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 349,0 (M+1)⁺.

Etapla iv: Síntesis del compuesto 16d

A una solución de 2-((7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina (0,2 g, 0,27 mmol) en DCM (2 ml) y DIPEA (0,08 ml, 0,54 mmol) se le añadió anhídrido de Boc (0,071 ml, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional (0,1 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40-7,25 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 1,36 (s, 18H).

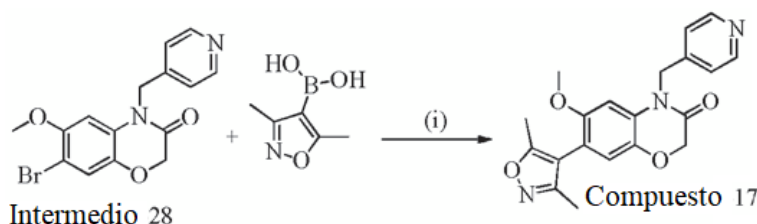
Etapla v: Síntesis de 2-((7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de compuesto 16d (0,1 g, 1,17 mmol) en tolueno (3 ml), EtOH (1,0 ml) y H₂O (1,0 ml) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisooxazolborónico (0,099 g, 0,35 mmol) y carbonato de sodio (0,056 g, 0,53 mmol). La suspensión resultante se desgasificó con purga de nitrógeno durante 20 minutos. Después, se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,02 g, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa, sin purificación adicional (0,1 g (en bruto)). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (sa, 1H), 7,36-7,12 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (sa, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (sa, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); CL-EM: *m/z* 466,3 (M+1)⁺.

Etapla vi: Síntesis de 2-((7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina

A una solución enfriada con hielo de 2-((7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,21 mmol) se le añadió HCl metanólico (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se neutralizó con solución ac. de NaHCO₃, se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una placa de CCF preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color marrón (0,020 g, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 7,06-6,99 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 366,2 (M+1)⁺.

Ejemplo VII: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 17)



A una solución agitada de intermedio 28 (0,10 g, 0,29 mmol) en 1,2-DME (4,0 ml) y H₂O (1,0 ml) se le añadieron ácido dimetilsoxazolborónico (0,123 g, 0,87 mmol) y carbonato de sodio (0,077 g, 0,73 mmol) y la mezcla se desgasificó con purga de nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,017 g, 0,015 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de

reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,04 g, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 366,1 (M+1)⁺.

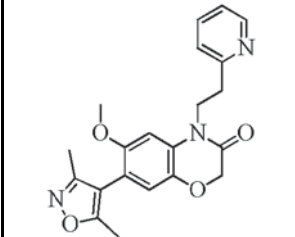
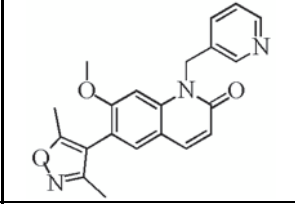
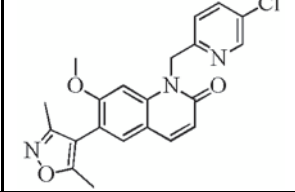
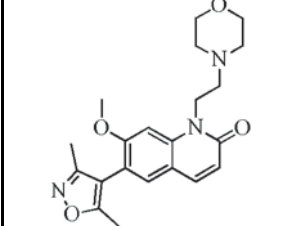
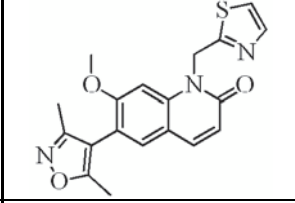
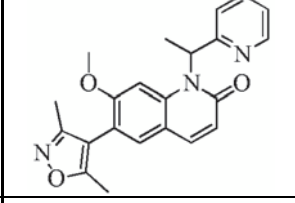
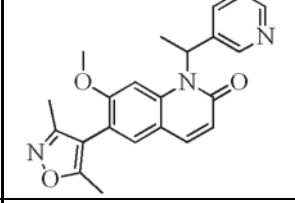
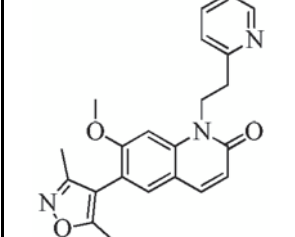
5

Los compuestos a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo VII con variaciones apropiadas en los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla a continuación.

10

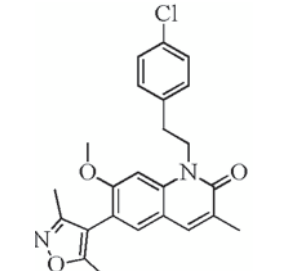
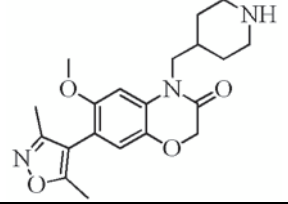
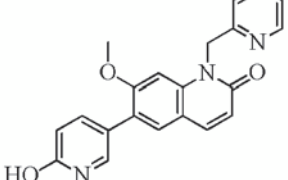
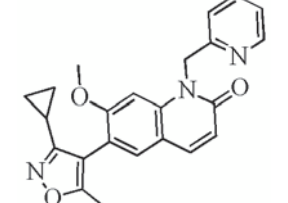
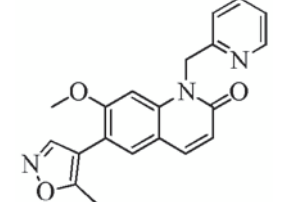
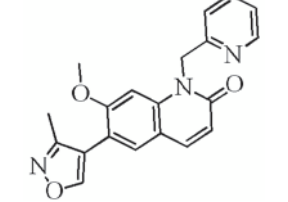
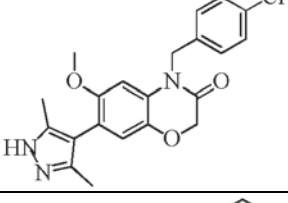
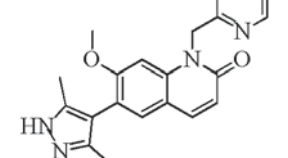
Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
18		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,38 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77(s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); EN-EM: <i>m/z</i> 399,1 (M+1) ⁺ .
19 y 20		Compuesto 19 (Isómero 1): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,63 (dd, <i>J</i> = 4,4 y 2,4 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ . Compuesto 20 (Isómero 2): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,42-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .
21		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 366,2 (M+1) ⁺ .
22		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,69 (td, <i>J</i> = 8,0 y 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 366,1 (M+1) ⁺ .
23		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,79 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 4,2 y 2,4 Hz, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,36 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 373,2 (M+1) ⁺ .
24 y 25		Compuesto 24 (Isómero 1): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,41 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ . Compuesto 25 (Isómero 2): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H),
		7,35-7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,41 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
26		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 396,1 (M+1) ⁺ .
27		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,86 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0 y 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 391,2 (M+1) ⁺ .
28		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 400,2 (M+1) ⁺ .
29		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,43 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 384,2 (M+1) ⁺ .
30		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 396,2 (M+1) ⁺ .
31		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (sa, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,84 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .
32		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EN-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .
33 y 34		Compuesto 33 (Isómero 1): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,37-7,30 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 413,0 (M+1) ⁺ . Compuesto 34 (Isómero 2): RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,31-7,27 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 413,0 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
35		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,37 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,1 (M+1) ⁺ .
36		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 4,9 y 3,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 362,2 (M+1) ⁺ .
37		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 396,1 (M+1) ⁺ .
38		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,83 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 4,43 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 4H), 2,61-2,54 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM: <i>m/z</i> 384,2 (M+1) ⁺ .
39		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 368,1 (M+1) ⁺ .
40		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57-8,56 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,78 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,49-6,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,2 (M+1) ⁺ .
41		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,51-6,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,2 (M+1) ⁺ .
42		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,53-8,50 (m, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
43		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,76-8,73 (m, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 363,2 (M+1) ⁺ .
44		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,10 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 363,2 (M+1) ⁺ .
45		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,53 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 380,2 (M+1) ⁺ .
46		RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,52 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). EM (EN) <i>m/z</i> 362,3 (M+1) ⁺ .
47		RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,73 (sa, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 430,1 (M+1) ⁺ .
48		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53-8,52 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,25 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 392,2 (M+1) ⁺ .
49		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 394,2 (M+1) ⁺ .
50		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,58 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
51		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 406,2 (M+1) ⁺ .
52		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 392,2 (M+1) ⁺ .
53		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 376,2 (M+1) ⁺ .
54		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,67 (dt <i>J</i> = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,71 (sa, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CLEM: <i>m/z</i> 430,2 (M+1) ⁺ .
55		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54-8,52 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dt, <i>J</i> = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 402,2 (M+1) ⁺ .
56		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). EM (EN) <i>m/e</i> 395,3 (M+1) ⁺ .
57		RMN ¹ H (400 MHz DMSO-d ₆): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 412,2 (M+1) ⁺ .
58		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,58 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> ₁ =2,4 Hz, <i>J</i> ₂ =8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 410,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
59		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,52 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,07 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 423,1 (M+1) ⁺ .
60*		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34 (sa, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 372,2 (M+1) ⁺ ;
61*		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,53 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,6 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,78 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 360,10 (M+1) ⁺ .
62		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,82 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H). CLEM (ESI, <i>m/z</i>): 388,0 (M+1) ⁺ .
63		RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,58 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,8 Hz, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,70 (sa, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). CL-EM: <i>m/z</i> 348,1 (M+1) ⁺ .
64		RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,85-8,78 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (dt, <i>J</i> = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 348,2 (M+1) ⁺ .
65		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,30-12,10 (sa, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 398,2 (M+1) ⁺ .
66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,19 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 3,4, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); CL-EM: <i>m/z</i> 361,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
67		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,50 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 396,2 (M+1) ⁺ .
68		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,53 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,78-7,74(m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,72 (m, 6H), 1,41-1,28 (m, 4H); CL-EM: <i>m/z</i> 444,3 (M+1) ⁺ .
69		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (sa, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,72(m, 6H), 1,45-1,29 (m, 4H); CL-EM: <i>m/z</i> 444,3 (M+1) ⁺ .

NOTA: La síntesis del Compuesto 60 comprende una reacción de desprotección de acuerdo con procedimiento representado en la etapa a continuación:

Desprotección (para el Compuesto 60): 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

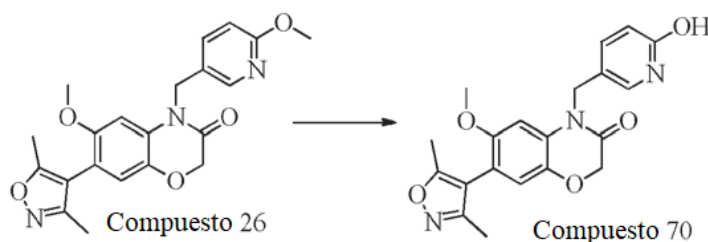
- 5 A una solución enfriada con hielo de 4-((7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (6,0 ml, 39,20 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con hexano para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en DCM (5 ml) y a 0 °C se añadió una solución saturada ac. de NaHCO₃ (1,0 ml), la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un semisólido de color blanco (0,01 g, 6 %).

10 De forma similar, el Compuesto 61 de síntesis comprende una reacción de desbencilación de acuerdo con el procedimiento que se representa a continuación en el presente documento.

- 15 Desbencilación (para el Compuesto 61): N-(4-(6-hidroxipiridin-3-il)-5-metoxi-2-metilfenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida

20 En un matraz de fondo redondo de cuello único de 25 ml, una solución agitada de 6-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0,040 g, 0,08 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con Pd/C (10 %, 0,050 g) a TA en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó (presión de globo) a TA durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,010 g, 30,3 %).

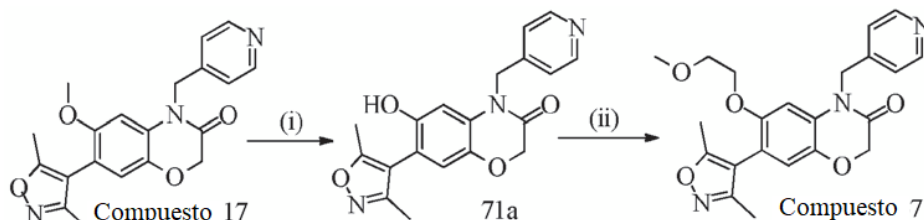
- 25 Ejemplo VIII: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (compuesto 70)



- 30 Una solución del compuesto 26 (0,04 g, 0,10 mmol) en HBr al 33 % en AcOH (3,0 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) seguida de solución ac. saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10 %:DCM

(100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CCF preparativa para aislar el producto del título en forma de un sólido de color marrón (5 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 382,1 (M+1)⁺.

Ejemplo IX: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 71)



Etapas (i): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-hidroxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución enfriada con hielo del compuesto 17 (0,10 g, 0,27 mmol) en DCM (4,0 ml) se le añadió BBr₃ (1,0 M en DCM, 1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,080 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,44 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); EN-EM: *m/z* 350,2 (M-1)⁻.

Etapas (ii): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una solución de compuesto 71a (0,08 g, 0,23 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,095 g, 0,069 mmol) seguido de 1-bromo-2-metoxietano (0,064 g, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,010 g, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,78 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 410,2 (M+1)⁺.

Los compuestos a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar a las dos o cualquiera de las etapas representadas en el Ejemplo IX con variaciones apropiadas en los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla a continuación.

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
72		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,8 (sa, 1H), 8,16-814 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 348,1 (M+1) ⁺ .
73		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,45 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 382,1 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
74		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,58 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,41-4,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 430,1 (M+1) ⁺ .
75		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 2,68 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,45-2,42 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 461,2 (M+1) ⁺ .
76		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,62 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 3H);
		CL-EM: <i>m/z</i> 419,3 (M+1) ⁺ .
77*		RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,94 (sa, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 445,05 (M+1) ⁺ .
78		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,68 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,68 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 404,1 (M+1) ⁺ .
79		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,61 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> = 3,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,56-4,54 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 388,2 (M+1) ⁺ .
80		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,83 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,96 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); EN-EM: <i>m/z</i> 392,2 (M+1) ⁺ .
81		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 6,68 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 4H); CL-EM: <i>m/z</i> 445,2 (M+1) ⁺ .

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
82*		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,51 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 5H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 7H), 2,10 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 460,3 (M+1) ⁺ .
83		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 8,41 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 5 H), 6,58 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 439,2 (M+1) ⁺ .
84		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,51 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,0 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H); CL-EM: <i>m/z</i> 406,2 (M+1) ⁺ .

Nota: La síntesis del Compuesto 77 comprende la reacción de desprotección de acuerdo con el procedimiento que se representa en la etapa a continuación:

Reacción de desprotección (para el Compuesto 77): Clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

5 Una solución de 4-(((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,0919 mmol) en 1,4-dioxano·HCl (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trituró con éter y hexano para proporcionar el compuesto del título (0,01 g, 22,6 %).

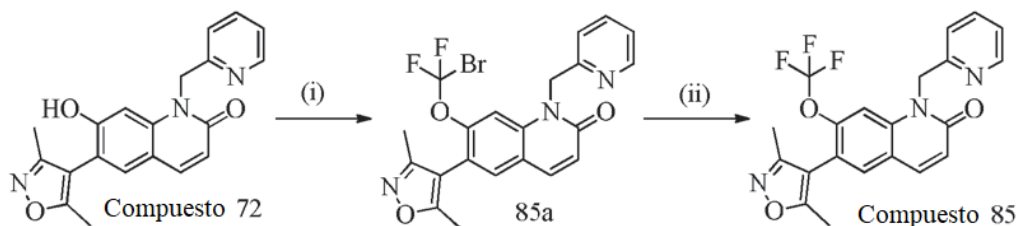
10 De forma similar, la síntesis del Compuesto 82 comprende la reacción de desprotección de acuerdo con el procedimiento que se representa a continuación en el presente documento.

Reacción de desprotección (para el Compuesto 82): 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

15 A una solución enfriada de 4-(2-(((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,09 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat (50 ml), agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.
20 El residuo se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,015 g, 37 %).

Ejemplo X: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluoro-metoxi)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto 85)

25



Etapa (i): Síntesis de 7-(bromodifluorometoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

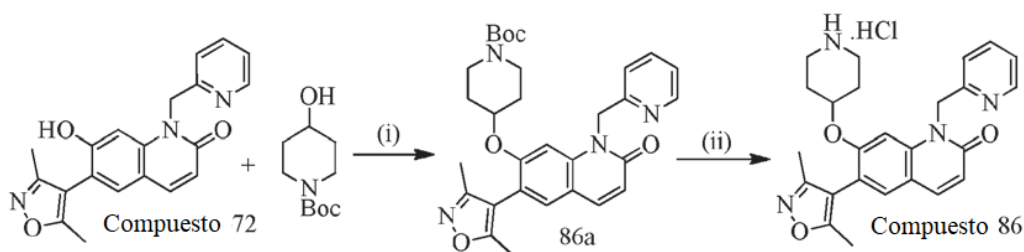
30 El proceso se adoptó de la etapa (ii) del compuesto 71 (Ejemplo IX) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,05 g, 36 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H),

7,74-7,63 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); RMN ^{19}F (300 MHz, CDCl_3): δ 15,9; CL-EM: m/z 477,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapla (ii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona

En un matraz de polipropileno de 50 ml, una solución agitada de 7-(bromodifluorometoxi)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0,05 g, 0,105 mmol) en DCM (5 ml) se trató con AgBF_4 (0,061 g, 0,315 mmol), a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 frío saturado y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El residuo obtenido se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,016 g, 37 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); RMN ^{19}F (300 MHz, CDCl_3): δ -57,95; CL-EM: m/z 416,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo XI: Síntesis de clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto -86)



Etapla (i): Síntesis de 4-((6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-7-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de compuesto 72 (0,07 g, 0,20 mmol) en THF seco (8 ml), se le añadieron 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,22 mmol), trifenilfosfina (0,16 g, 0,6 mmol) y DIAD (0,12 ml, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) (elución con EtOAc al 20-40 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 47 %); CL-EM: m/z 531,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapla (ii): Síntesis de clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

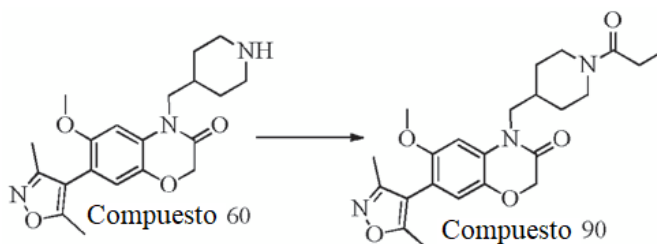
El proceso se adoptó de la reacción de desprotección del compuesto 77 (Ejemplo IX). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,00-4,80 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H); CL-EM: m/z 431,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los compuestos a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar a las dos o cualquiera de las etapas representadas en el Ejemplo XI con variaciones apropiadas en los reactivos, las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción. Las características fisicoquímicas de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla a continuación.

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
87		RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 4H); CLEM: m/z 446,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

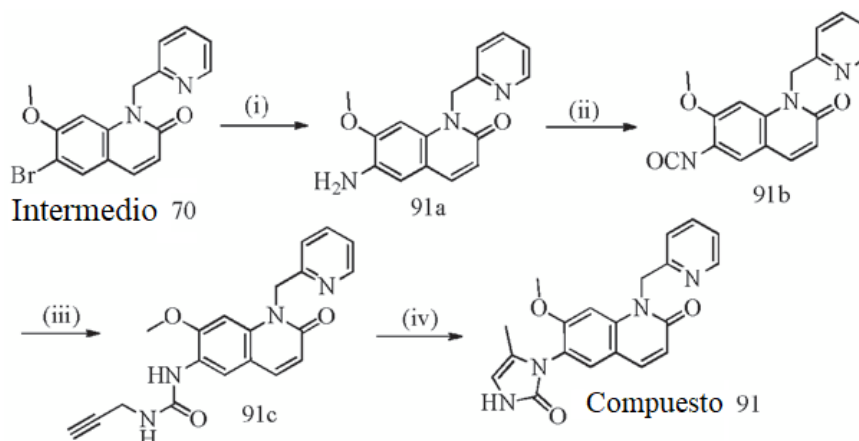
Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
88		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,78 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,66-1,33 (m, 2H), 1,26 (m, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 459,0 (M+1) ⁺ .
89		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 8,82 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 1H); CL-EM: <i>m/z</i> 445,2 (M+1) ⁺ .

Ejemplo XII: Síntesis de 7-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 90)



10 A una solución enfriada con hielo de compuesto 60 (0,10 g, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,1 ml, 0,8 mmol) seguida de la adición de cloruro de propionilo (0,04 g, 0,40 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución ac. de NaHCO₃ (20 ml), agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,08 g, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 5H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* 428,3 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo XIII:** Síntesis de 7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin2(1H)-ona (Compuesto 91)



Etapa (i): Síntesis de 6-amino-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

En un tubo resellable de 100 ml, una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,99 mmol) en DMSO (10 ml), se trató secuencialmente con azida de sodio (0,28 g, 4,2 mmol), CuI (0,54 g, 2,99 mmol) y L-prolina (0,50 g, 4,3 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 100 °C. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (0,60 g, 74 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,8 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 282,1 (M+1)⁺.

Etapa (ii): Síntesis de 6-isocianato-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

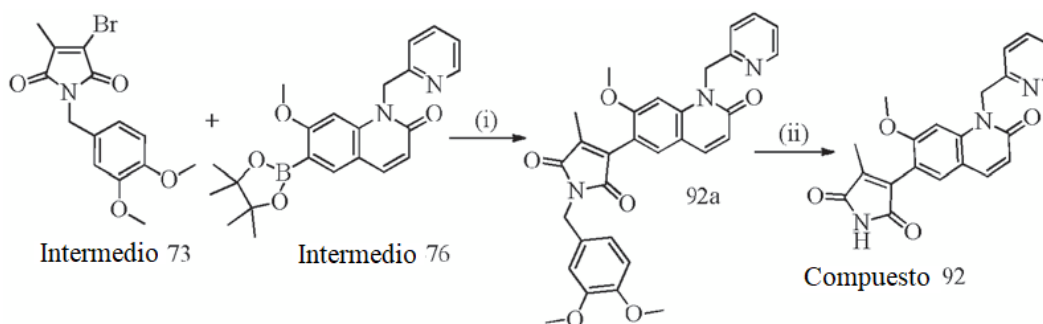
A una solución de trifosgeno (0,35 g, 1,24 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota una solución de 6-amino-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0,35 g, 1,24 mmol) en DCM (10 ml) seguida de la adición gota a gota de trietilamina (0,1 ml, 2,48 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de la finalización de la reacción (CCF), el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación (0,30 g, en bruto); CL-EM: *m/z* 308,1 (M+1)⁺.

Etapa (iii): Síntesis de 1-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-3-(prop-2-in-1-il) urea

A una solución agitada de 6-isocianato-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0,3 g, 0,97 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió propargil amina (0,059 g, 0,97 mmol) en THF (1 ml) en atmósfera de argón a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) y eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,32 g, en bruto). CL-EM: *m/z* 363,4 (M+1)⁺.

Etapa (iv): Síntesis de 7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona

A una solución agitada de 1-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-3-(prop-2-in-1-il)urea (0,3 g, 0,82 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió metóxido de sodio 5 N en MeOH (0,5 ml) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, se enfrió a TA y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice (MeOH al 5 %/CHCl₃) para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color blanquecino (0,01 g, 3,3 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,55 (d, 16,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,69 (3H); CL-EM: *m/z* 363,0 (M+1)⁺.

Ejemplo XIV: Síntesis de 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona (Compuesto 92)**Etapa (i):** Síntesis de 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona.

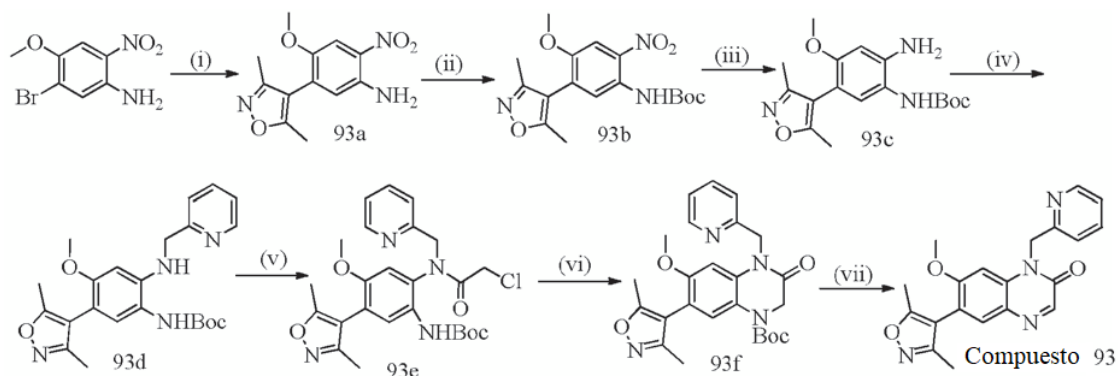
El proceso de esta etapa se adoptó del ejemplo VII (Compuesto 17). El compuesto deseado se obtuvo como un material en bruto (0,10 g); CL-EM: *m/z* 526,1 (M+1)⁺.

Etapa (ii): Síntesis de 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona

Una solución de 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-

2,5-diona (0,10 g, 0,19 mmol), anisol (0,1 ml) y H₂SO₄ (cantidad catalítica) en TFA (4 ml) se calentó durante la noche a 90 °C. Después de la finalización de la reacción (CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, antes de evaporar a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) y eluyendo con DCM al 5 %/MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,004 g, 5,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); CL-EM: m/z 376,1 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo XV:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona (Compuesto 93)



15 **Etapa (i):** Síntesis de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitroanilina

El proceso de esta etapa se adoptó del Ejemplo VII (compuesto 17). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (s, 1H), 7,26 (sa, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL-EM: m/e 264,2 (M+1)⁺.

20

Etapa (ii): Síntesis de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo

A una suspensión agitada de NaH al 60 % (0,091 g, 2,28 mmol) en 5 ml de DMF a 0 °C se le añadió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitroanilina (0,5 g, 1,90 mmol). La mezcla se agitó en las mismas condiciones durante 30 min y después se añadió anhídrido de Boc (0,48 ml, 2,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc al 20 % en hexano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (sa, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); CL-EM: m/e 364,2 (M+1)⁺.

30

Etapa (iii): Síntesis de (2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxifenil)carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (0,45 g, 1,23 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió Pd al 10 %-C (0,1 g) y la mezcla se agitó a presión de globo de H₂ a TA durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,5 g). El producto en bruto se llevó tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 6,87 (sa, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (sa, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); CL-EM: m/e 334,2 (M+1)⁺.

40

Etapa (iv): Síntesis de (5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de terc-butilo

A una solución enfriada con hielo de (2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxifenil)carbamato de terc-butilo (0,15 g, 0,45 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió piridina-2-carboxaldehído (0,06 ml, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,057 g, 0,9 mmol) seguido de AcOH (0,02 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac. (20 ml), agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el producto del título (0,1 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); CL-EM: m/z 425,3 (M+1)⁺.

50

Etapa (v): Síntesis de (2-(2-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)acetamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-metoxifenil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución enfriada con hielo de (5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,23 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,197 g, 2,35 mmol) seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,022 g, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,1 g, 85 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,05-10,80 (sa, 1H), 8,54 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 10 7,22 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); CL-EM: m/z 502,2 (M+1) $^+$.

Etapa (vi): Síntesis de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

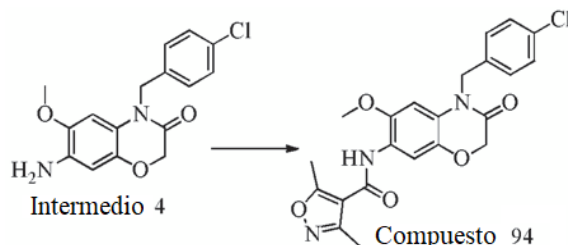
15 A una solución enfriada con hielo de (5-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-4-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,20 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (0,012 g, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,093 g, 100 %); CL-EM: m/z 465,3 (M+1) $^+$.

Etapa (vii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona

25 A una solución enfriada con hielo de 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,016 ml, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml), agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (0,015 g, 19 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 30 1H), 7,13 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: m/z 363,2 (M+1) $^+$.

Ejemplo XVI: Síntesis de N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida (Compuesto 94)

35

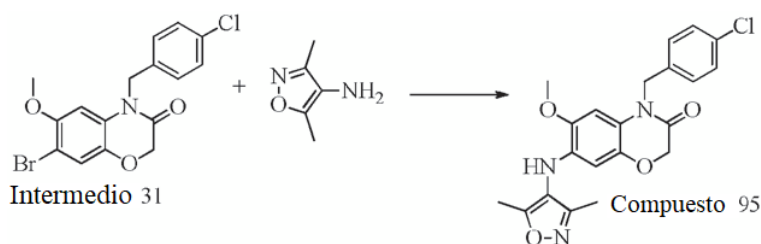


Etapa (i): Síntesis de N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida

40

A una solución de 7-amino-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,10 g, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,33 mmol), HOBt (0,02, 0,15 mmol), EDC·HCl (0,12 g, 0,63 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,03 g, 22 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,08 (sa, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); CL-EM: m/z 442,1 (M+1) $^+$.

50 **Ejemplo XVII:** Síntesis de 4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Compuesto 95)

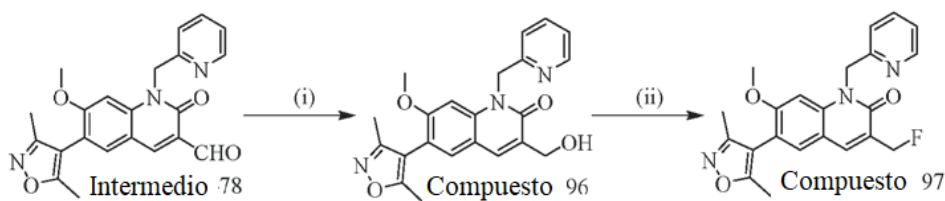


5 A una solución de 7-bromo-4-(4-clorobencil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,10 g, 0,26 mmol) en tolueno (5,0 ml) en un tubo sellado se le añadieron 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (0,03 g, 0,26 mmol), carbonato de cesio (0,20 g, 0,65 mmol) y xantfos (0,02 g, 0,025 mmol) y la mezcla se desgasificó con purga de nitrógeno durante 20 min. Después, se añadió acetato de paladio(II) (0,015 g, 0,065 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (6 mg, 0,5 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,14 (sa, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); CL-EM: m/z 414,1 (M+1)⁺.

Ejemplo XVIII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin2(1H)-ona (Compuesto 96) y 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin2(1H)-ona (Compuesto 97)

15



Etapa (i): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin2(1H)-ona

20

A una solución enfriada con hielo de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (0,07 g, 0,18 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaBH₄ (0,007 g, 0,18 mmol) poco a poco y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y se purificó en columna para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,27 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: m/z 392,1 (M+1)⁺.

25

30

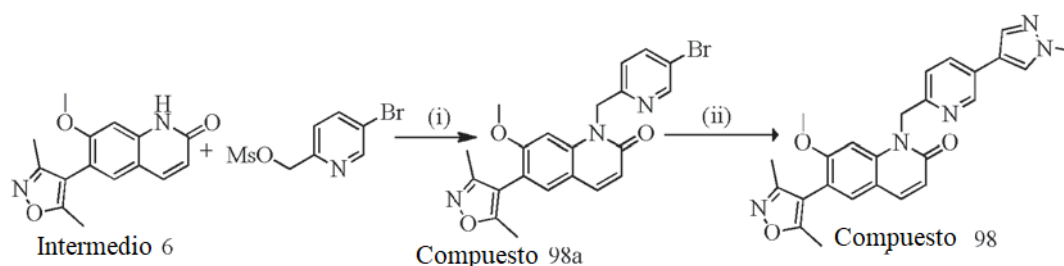
Etapa (ii): Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin2(1H)-ona

35

A una solución enfriada con hielo de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona (0,04 g, 0,102 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DAST (0,04 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,01 g, 25 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,53 - 8,51 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 7,14 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: m/z 394,2 (M+1)⁺.

40

Ejemplo XIX: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto 98)



Etapa (i): 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi quinolin-2(1H)-ona

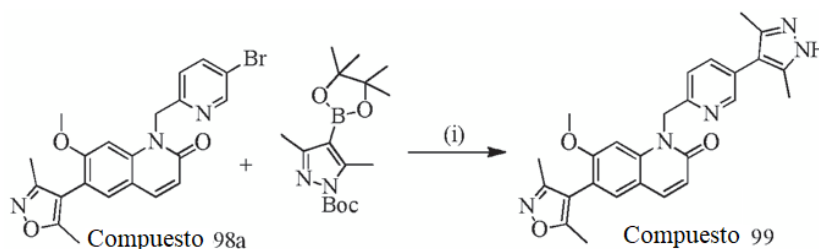
5 El proceso de esta etapa se adaptó de la etapa d del Intermedio 78.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 442 (M+2)²⁺.

10 **Etapa (ii):** 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona

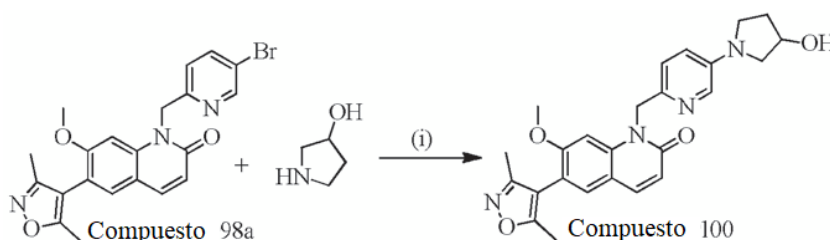
El proceso de esta etapa se adoptó del compuesto 17 (Ejemplo VII). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 7,89 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 442,7 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo XX:** Síntesis de 1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 99)



20 El proceso de esta etapa se adoptó del compuesto 17 (Ejemplo VII). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,39 (sa, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 456,2 (M+1)⁺.

25 **Ejemplo XXI:** Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 100)

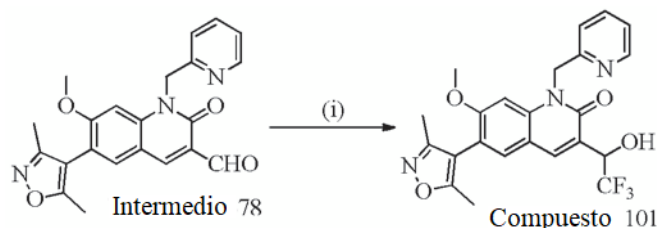


30 A una solución de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (0,05 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un tubo sellado se le añadieron pirrolidin-3-ol (0,01 g, 0,13 mmol), carbonato de cesio (0,11 g, 0,34 mmol) y BINAP (0,004 g, 0,006 mmol) y la mezcla se desgasificó con purga de nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió acetato de paladio (0,003 g, 0,011 mmol), después la mezcla se calentó a 100 °C

35 durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,02 g, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,30 (m, 4H), 3,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H); CL-EM: *m/z* 447,1 (M+1)⁺.

40

Ejemplo XXII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto 101)



5

A una solución enfriada de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (0,02 g, 0,051 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,015 ml, 0,015 mmol) y TMS-CF₃ (0,01 ml, 0,061 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en CCF preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,01 g, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 460,2 (M+1)⁺.

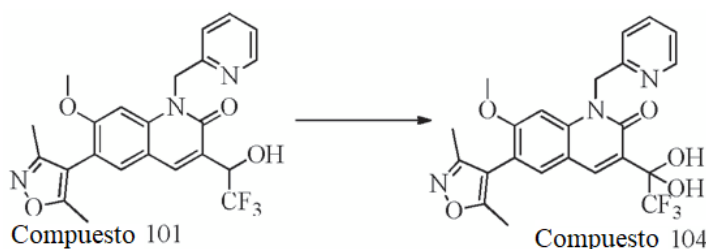
10

15 El compuesto 101 anterior (racemato) se purificó mediante HPLC quirál. Los datos de caracterización de los isómeros deseados se proporcionan a continuación.

Compuesto N.º	Estructura	Datos de caracterización
102 y 103		<p>Compuesto 102 (Isómero-1): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 460,1 (M+1)⁺.</p> <p>Compuesto 103 (Isómero-2): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: <i>m/z</i> 460,1 (M+1)⁺.</p>

20

Ejemplo XXIII: Síntesis de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Compuesto 104)



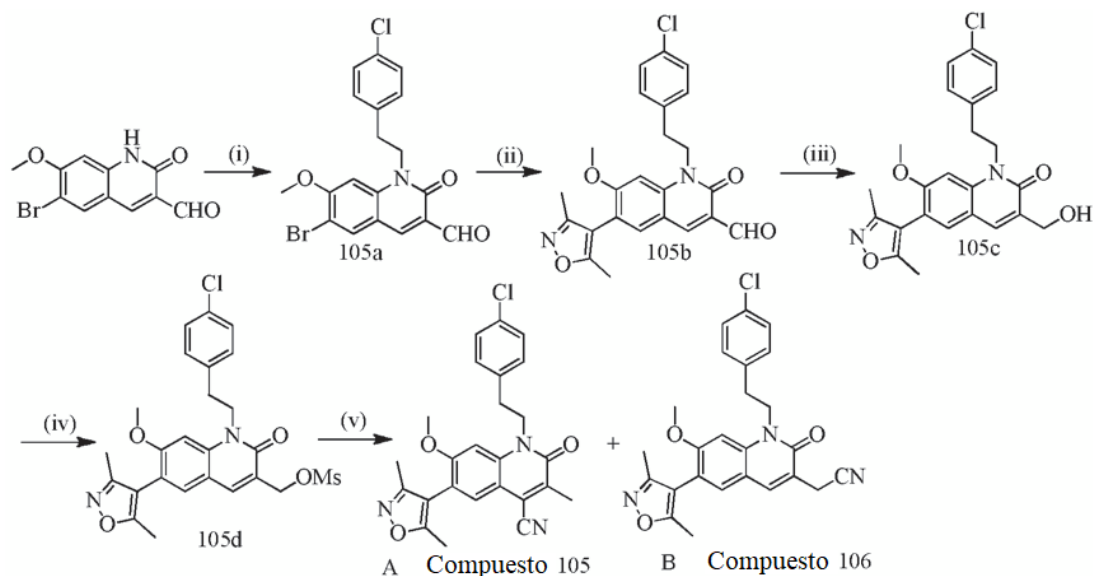
25

A una solución enfriada de 6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (0,2 g, 0,43 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió peryodinano de dess-martin (0,28 g, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una mezcla acuosa de NaHCO₃ y Na₂S₂O₅ en una relación 5:1, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 2H), 8,50 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); EN-EM: *m/z* 476,1 (M+1)⁺.

30

Ejemplo XXIV: Síntesis de 1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carbonitrilo (Compuesto 105) y 2-(1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetónitrilo: (Compuesto 106)

35



Etapa (i): Síntesis de 6-bromo-1-(4-clorofenetil)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído

5 El proceso de esta etapa se adoptó de la etapa (i) del compuesto 1 (Ejemplo I). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* 421,0 (M+1)⁺.

10 **Etapa (ii):** Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbaldehído

15 El proceso de esta etapa se adoptó del compuesto 17 (Ejemplo VII). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,53 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 437,1 (M+1)⁺.

Etapa (iii): Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

20 El proceso de esta etapa se adoptó del compuesto 97 (Ejemplo XVIII). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,66-4,64 (m, 2H), 4,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 439,1 (M+1)⁺.

25 **Etapa (iv):** Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metilmetanosulfonato

El proceso de esta etapa se adoptó del intermedio 15. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

30 **Etapa (v):** Síntesis de 1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo y 2-(1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo

35 A una solución enfriada de (1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)metil metanosulfonato (0,22 g, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió cianuro de potasio (0,042 g, 0,64 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (A) (0,02 g, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 448,1 (M+1)⁺. Y (B) (0,065 g, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); CL-EM: *m/z* 448,1 (M+1)⁺.

DATOS BIOLÓGICOS:

45 Datos bioquímicos *in vitro* de derivados bicíclicos heterocíclicos en un ensayo de transferencia de energía por

resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TERF-RT).

El ensayo de TERF-RT de bromodominio de Bet se ha utilizado para identificar compuestos que se unen al bromodominio bet y evitan su interacción con péptidos acetilados de histonas.

5 En el ensayo, se diluyeron una concentración optimizada de proteína de bromodominio Bet interna (BRD4) y 300 nM de sustrato peptídico acetilado de histonas en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH: 7,5, NaCl 50 mM, CHAPS 500 μ M) y se añadieron a los pocillos de control positivo y de control de ensayo en una placa de 384 pocillos. Los pocillos de control de sustrato tienen sustrato peptídico acetilado de histonas 300 nM diluido en tampón de ensayo.

10 A los pocillos blanco de tampón se les añadió tampón de ensayo. La mezcla de reacción se dejó incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se preparan soluciones madre de compuestos de ensayo a DMSO 20 mM. Los compuestos se diluyen en serie y se añaden a los pocillos de ensayo en placas de polipropileno de 384 pocillos. La mezcla de reacción se incubó adicionalmente durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas. Se añadieron 2 nM de estreptavidina marcada con europio y 10 nM de anticuerpo marcado con XL-665

15 diluido en tampón de detección (HEPES 50 mM, pH: 7,5, NaCl 50 mM, CHAPS 500 μ M y KF 800 mM) a todos los pocillos, excluyendo los pocillos blanco de tampón. La placa de reacción se incubó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente en un agitador de placas. La placa se leyó en un Perkin Elmer WALLAC 1420 Contador Multimarcador Victor 3 (Ex: 340 nm, Em: 615 y 665 nm). La cantidad de desplazamiento del péptido se midió como una relación de señal de transferencia de energía específica a 665 nm con respecto a señales a 615 nm. La CI_{50} de los compuestos se determinó ajustando los datos de dosis-respuesta a la ecuación de ajuste de curva sigmoide

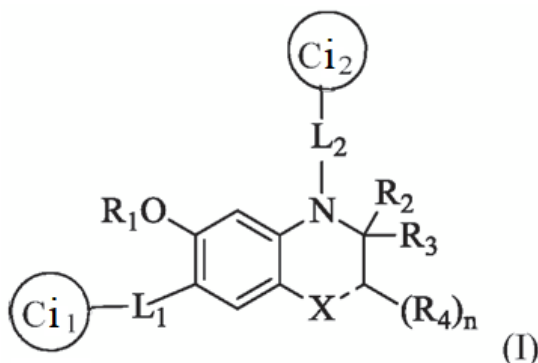
20 usando el software Graph Pad Prism V5.

Los compuestos se detectaron en el ensayo mencionado anteriormente y los resultados (CI_{50}) se resumen en la tabla a continuación; en la que "A" se refiere a un valor de CI_{50} inferior o igual a 1000 nM, "B" se refiere a un valor de CI_{50} en el intervalo de 1000,01 a 3000 nM y "C" se refiere a un valor de CI_{50} superior a 3000 nM.

Grupo	Compuesto N.º
A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 55, 56, 58, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 89, 90, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106.
B	11, 12, 25, 27, 30, 31, 33, 35, 42, 51, 53, 57, 75, 81, 82, 85, 87, 88.
C	3, 6, 13, 14, 15, 19, 48, 52, 54, 60, 61, 63, 70, 71, 76, 86, 91, 92, 94, 95, 105.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de fórmula (I):



5

o es una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que,

10

la línea de puntos [---] representa un enlace simple o doble;
X se selecciona entre C, C(O), N u O; en el que C y N están sustituidos con uno o más R₅ para cumplir los requisitos de valencia deseados;

15

L₁ es un enlace directo o un enlazador seleccionado entre -NH-, -NHC(O)- o -NHS(O)₂-;

L₂ es un enlazador seleccionado entre -(CHR₆)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;

20

Ci₁ es un anillo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos/heterogrupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o -C(O)-; en el que el sustituyente opcional en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R₇;

25

Ci₂ es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos/grupos seleccionados independientemente entre N, NH, O o S; en el que el sustituyente opcional en cada aparición se selecciona independientemente entre uno o más R₈;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, heterocicliilo o heterociclialquilo;

30

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o juntos forman un grupo oxo;

R₄ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional es uno o más hidroxilos;

R₅ en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o ciano;

R₆ es hidrógeno o alquilo;

R₇ se selecciona entre alquilo, hidroxilo o cicloalquilo;

35

R₈ se selecciona entre alquilo, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, -C(O)alquilo o heterocicliilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional se selecciona entre uno o más alquilos o hidroxilos; y n es un número entero seleccionado entre 1 o 2.

40

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es CH u O.

45

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ci₁ es 3,5-dimetilisoxazol.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L₁ es un enlace directo.

50

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L₂ es -CH₂-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ci₂ es piridilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

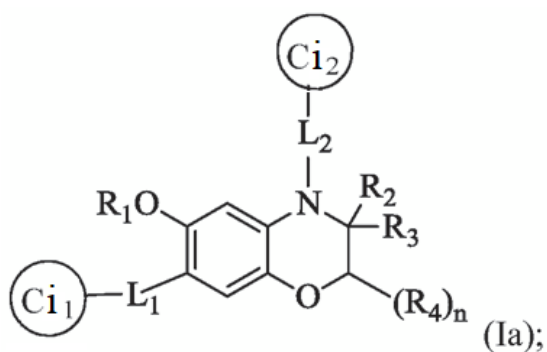
55

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sustituyente opcional es halógeno, haloalquilo, alcoxilo, amino o ciano.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₄ es alquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo y haloalquilo opcionalmente sustituido; en el que el sustituyente opcional es hidroxilo.

60

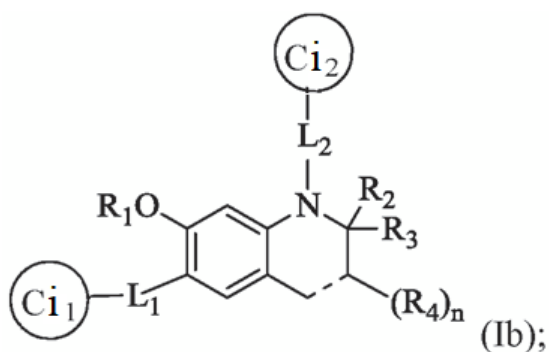
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que,

5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ci_1 , Ci_2 , L_1 , L_2 y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ib):

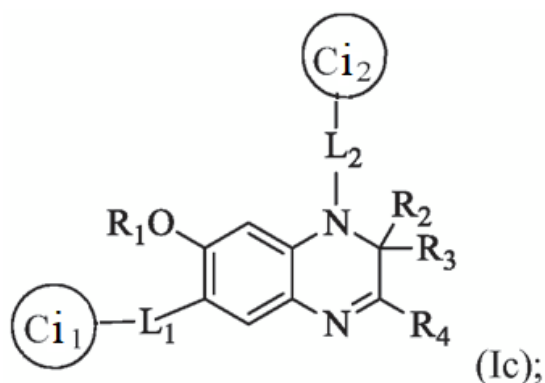


10

en la que,

la línea de puntos, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ci_1 , Ci_2 , L_1 , L_2 y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (Ic):



en la que,

20 el R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ci_1 , Ci_2 , L_1 y L_2 son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
1.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
2.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
3.	6-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
4.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona;
5.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
6.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
7.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
8.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirazin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
9.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
10.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
11.	4-((3-clorofenil)sulfonyl)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
12.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilsulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina;
13.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida;
14.	1-((4-clorofenil)sulfonyl)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
15.	1-(4-clorobenzoil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
16.	2-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)anilina;
17.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
18.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
19.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
20.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-4-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
21.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
22.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piridin-2-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
23.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
24.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
25.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-3-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
26.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
27.	6-((7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)nicotinonitrilo;
28.	4-((5-cloropiridin-2-il)metil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
29.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
30.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((5-metoxi piridin-2-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
31.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(1-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
32.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
33.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 1);
34.	4-(1-(4-clorofenil)etil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero 2);
35.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(2-(piridin-2-il)etil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
36.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
37.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
38.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)quinolin-2(1H)-ona;
39.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(tiazol-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
40.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
41.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(1-(piridin-3-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
42.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)quinolin-2(1H)-ona;
43.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
44.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(pirimidin-4-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
45.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
46.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
47.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
48.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
49.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(piridin-3-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
50.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
51.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolina-2,4(1H,3H)-diona;
52.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
53.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
54.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona;
55.	4-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
56.	1-(4-clorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
57.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(quinolin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
58.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
59.	1-(4-clorofenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metilquinolin-2(1H)-ona;
60.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
61.	6-(6-hidroxipiridin-3-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
62.	6-(3-ciclopropil-5-metilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
63.	7-metoxi-6-(5-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
64.	7-metoxi-6-(3-metilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
65.	4-(4-clorobencil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
66.	6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
67.	1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
68.	3-ciclohexil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
69.	3-ciclohexil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-3-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
70.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((6-hidroxipiridin-3-il)metil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
71.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-4-(piridin-4-ilmetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
72.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
73.	1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;
74.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
75.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
76.	7-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
77.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
78.	7-butoxi-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
79.	7-(aliloxi)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
80.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
81.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
82.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
83.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)quinolin-2(1H)-ona;
84.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(3-hidroxipropoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
85.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(trifluorometoxi)quinolin-2(1H)-ona;
86.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
87.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinolin-2(1H)-ona;
88.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
89.	clorhidrato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona;
90.	7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-4-((1-propionilpiperidin-4-il)metil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
91.	7-metoxi-6-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
92.	3-(7-metoxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona;
93.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinoxalin-2(1H)-ona;
94.	N-(4-(4-clorobencil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;
95.	4-(4-clorobencil)-7-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
96.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(hidroximetil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
97.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(fluorometil)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)quinolin-2(1H)-ona;
98.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)quinolin-2(1H)-ona;
98a	1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi quinolin-2(1H)-ona;
99.	1-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;
100.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona;

Compuesto N.º	Nombre IUPAC
101.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
102.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero 1);
103.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (Isómero 2);
104.	6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)quinolin-2(1H)-ona;
105.	1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carbonitrilo; y
106.	2-(1-(4-clorofenetil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)acetonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.
- 10 14. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo terapéutico adicional.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.
- 15 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a bromodominio en un animal incluyendo un ser humano.
- 20 17. El compuesto para el uso de la reivindicación 16; en el que la proteína de bromodominio es la proteína BRD-2, BRD-3 o BRD-4.
18. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad es autoinmunitaria, inflamatoria o cáncer.