

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 726**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/517</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2015 PCT/JP2015/086050**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16104617**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2015 E 15873185 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3239147**

54 Título: **Derivado de quinolina**

30 Prioridad:

**25.12.2014 JP 2014262146**

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

**23.03.2020**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**INUKAI, TAKAYUKI;  
TAKEUCHI, JUN y  
YASUHIRO, TOMOKO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 749 726 T3

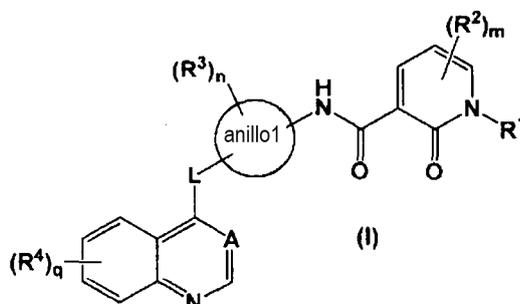
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Derivado de quinolina

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I):



10

(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se dan a continuación), una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo o un profármaco de éste (en lo sucesivo en el presente documento, también abreviado como el compuesto de la presente invención).

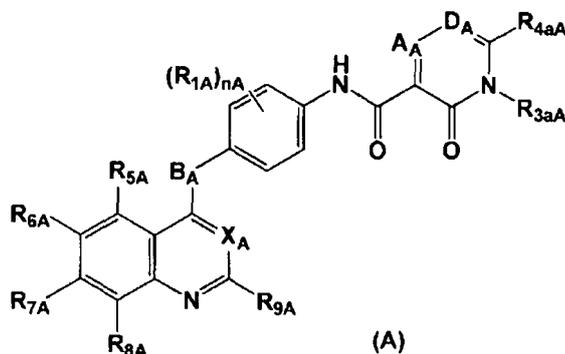
15 **[Antecedentes de la técnica]**

Axl (conocido también como: UFO, ARK, Tyro7) es un receptor de la tirosina quinasa que pertenece a la familia TAM (Axl, Mer y Tyro3) clonado a partir de células tumorales. Gas6 (proteína 6 específica de detención del crecimiento) clonada como un gen expresado específicamente en el momento de la detención de la proliferación celular se conoce como ligando de Axl. Axl activado mediante unión de Gas6 transfiere una señal mediante fosforilación. Debido a que la señal activa una ruta Erk1/2 o una ruta PI3K/Akt, se sabe que la activación de Axl está implicada en las patologías de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades del sistema circulatorio, y similares (véase, Bibliografía no de patente 1).

25 En particular, es bien conocida la relación entre Axl y diversos tipos de cánceres. Por ejemplo, se sabe que la expresión de Axl está implicada en la metástasis y el pronóstico del cáncer de mama (véase, Bibliografía no de patente 2), y que Axl está implicado en las patologías de la leucemia mieloide aguda (LMA) (véase Bibliografía no de patente 3). Por lo tanto, se considera que los compuestos que inhiben la activación de Axl son útiles para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario, y enfermedades del sistema circulatorio.

30

De esa manera, como técnica anterior del compuesto de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (A):

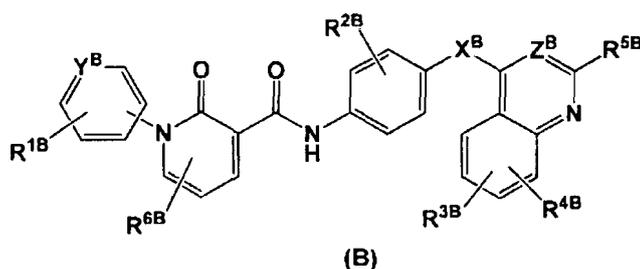


35

(en donde X<sub>A</sub> representa -CR<sub>12A</sub> o N; B<sub>A</sub> representa O, S, -SO, y similares; A<sub>A</sub> representa -CR<sub>dA</sub> o N; D<sub>A</sub> representa -CR<sub>eA</sub> o N; cada R<sub>1A</sub> representa independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, y similares; R<sub>3aA</sub> representa un átomo de hidrógeno, alquilo, arilo, y similares; R<sub>6A</sub> y R<sub>7A</sub> representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, -OR<sub>13A</sub>, y similares; y R<sub>13A</sub> representa un átomo de hidrógeno, alquilo, y similares (donde se extraen las definiciones de los grupos) se sabe que es un inhibidor de c-Met (véase, Bibliografía de patente 1).

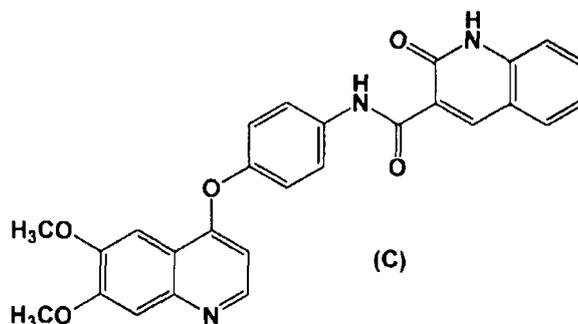
40

Adicionalmente, un compuesto representado por la fórmula general (B):



(en donde  $X^B$  representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;  $Y^B$  y  $Z^B$  independientemente CH o N;  $R^{1B}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, y similares;  $R^{2B}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y similares;  $R^{3B}$  y  $R^{4B}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,  $OR^{11B}$ , y similares,  $R^{5B}$  representa un átomo de hidrógeno,  $OR^{11B}$ , y similares;  $R^{6B}$  representa un grupo alquilo C1-6 lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido con un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y similares,  $R^{11B}$  representa un grupo alquilo C1-6 lineal, ramificado o cíclico, y similares (donde se extraen las definiciones de los grupos)) se sabe que es un inhibidor de c-Met (véase, Bibliografía de patente 2).

Por otro lado, un compuesto que tiene un esqueleto de quinolina y representado por la fórmula (C):

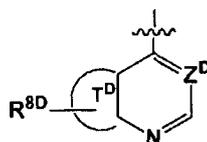


se sabe que tiene una actividad inhibidora de ASK1, y es un agente para prevenir y/o tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (véase la Bibliografía de patente 3).

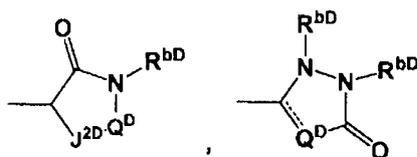
Adicionalmente, un compuesto representado por la fórmula general (D):



(en donde  $R^D$  representa

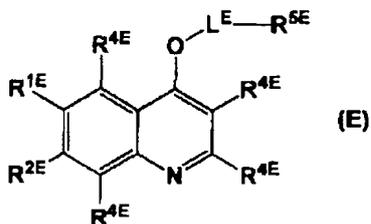


o similares;  $T^D$  representa fenilo o similares;  $Z^D$  representa N o  $CR^{7D}$ ;  $W^D$  representa un fenilo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido o sin sustituir o similares;  $X^D$  representa O, S, S(=O), o similares;  $Y^D$  representa  $-NR^{aD}C(=O)-(CR^{3D}R^{4D})_p-$  o similares;  $R^{aD}$  representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o similares; y  $R^{1D}$  representa



o similares;  $J^{2D}$  representa O o  $CR^{4aD}$   $R^{4aD}$ ;  $Q^D$  representa una cadena de alquilo de 1 a 5 miembros saturada o parcialmente insaturada o similares;  $R^{1D}$  representa fenilo opcionalmente sustituido o puede condensarse con un heterociclo de 5 a 6 opcionalmente sustituido;  $R^{3D}$  y  $R^{4D}$  representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o similares;  $R^{4aD}$  está ausente o representa un átomo de hidrógeno, se sabe que un átomo de halógeno, o similares (donde se extraen las definiciones de los grupos) es un inhibidor c-Met (véase la Bibliografía de patentes 4).

Adicionalmente, un compuesto representado por la fórmula general (E):



5 (en donde R<sup>1E</sup>, R<sup>2E</sup> y R<sup>4E</sup> independientemente representa H, F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>10E</sup>, alquilo C1-C12, o similares; L<sup>E</sup> representa un anillo de carbono C3-C12, arilo C6-C20, o similares; R<sup>5E</sup> representa -C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>13E</sup>, -C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>10E</sup>R<sup>13E</sup>, -NR<sup>10E</sup>C(=Y<sup>E</sup>)R<sup>13E</sup>, o similares; R<sup>10E</sup> representa H, alquilo C1-C12, un anillo de carbono C3-C12, un heterociclo C2-C20, o similares; R<sup>13E</sup> representa H, alquilo C1-C6 o similares; e Y<sup>E</sup> representa O o S (donde se extraen las definiciones de los grupos)) se sabe que es un inhibidor c-Met (véase la Bibliografía de patentes 5).

La Bibliografía no de patente 4 y la Bibliografía no de patente 5 desvelan derivados de quinolina que tienen actividad inhibidora de cinasa PYK2.

15 La Bibliografía de patente 6 y la Bibliografía de patente 7 se refieren a métodos para tratar el cáncer con un inhibidor de HGF-Met y un inhibidor de EGFR. Como inhibidor de HGF-Met, se mencionan compuestos derivados de quinolina.

La Bibliografía de patente 8 desvela derivados de quinolina que tienen actividad tirosina cinasa y son útiles en el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos.

20 La Bibliografía no de patente 6 desvela derivados de quinolina que inhiben la cinasa c-Met.

La Bibliografía de patente 9 desvela compuestos inhibidores del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) que son útiles para tratar el cáncer.

25 La Bibliografía de patente 10 describe compuestos que actúan como inhibidores de HGFR y son útiles en el tratamiento del cáncer.

30 La Bibliografía no de patente 7 se refiere a compuestos inhibidores de tirosina cinasa de bazo (Syk) que son útiles en el tratamiento del cáncer.

Ninguna de las bibliografías de la técnica anterior menciona ni sugiere que el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tenga una actividad inhibidora de Axl.

35 [Bibliografías de la técnica anterior]

- [Bibliografía de patente 1] WO2007/033196
- [Bibliografía de patente 2] WO2008/048375
- [Bibliografía de patente 3] WO2012/011548
- 40 [Bibliografía de patente 4] WO2006/116713
- [Bibliografía de patente 5] WO2007/146824
- [Bibliografía de patente 6] WO 2010/039248 A1
- [Bibliografía de patente 7] WO 2009/140549 A1
- [Bibliografía de patente 8] JP 2009 539878 A
- 45 [Bibliografía de patente 9] JP 2008 539275 A
- [Bibliografía de patente 10] JP 2010 178651 A

[Bibliografía no de patentes]

- 50 [Bibliografía no de patentes 1] Clinical Science, Vol. 122, págs. 361-368, 2012
- [Bibliografía no de patentes 2] Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, Vol. 107, n.º 3, págs. 1124-1129, 2010
- [Bibliografía no de patentes 3] Blood, Vol. 121, págs. 2064-2073, 2013
- [Bibliografía no de patente 4] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 22, págs. 7523-7529, 2012
- 55 [Bibliografía no de patente 5] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 19, págs. 4924-4928, 2009
- [Bibliografía no de patente 6] European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 80,
- [Bibliografía no de patente 7] Chem. Biol. Drug Des., vol. 80, págs. 657-664, 2012

**[Sumario de la Invención]**

**[Problema técnico]**

- 5 Un problema que se va a resolver por la presente invención es encontrar un compuesto que tenga una actividad inhibidora de Axl, que es útil para el tratamiento del cáncer como la LMA y para proporcionar el compuesto como productos farmacéuticos.

**[Solución al Problema]**

- 10 A fin de resolver el problema anteriormente mencionado, los inventores de la presente invención han estudiado a fondo un compuesto que inhibe fuertemente Axl. Como resultado, sorprendentemente, los inventores han descubierto que un compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad inhibidora de Axl, y completaron la presente invención.
- 15 El problema de la presente invención se resuelve mediante un compuesto según la reivindicación 1 adjunta y un compuesto según la reivindicación 5 adjunta. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención. Adicionalmente, se proporciona el compuesto de la presente invención para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl seleccionada de cáncer, enfermedades renales, enfermedades del sistema inmunitario, y enfermedades del sistema circulatorio. Se exponen en las reivindicaciones dependientes las realizaciones preferidas de la presente invención.
- 20

**[Efectos ventajosos de la Invención]**

- 25 Un compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad inhibidora de Axl, tiene una actividad inhibidora selectiva de Axl para una quinasa específica, y tiene un efecto inhibidor de CYP reducido, y por tanto es útil como un fármaco terapéutico para la leucemia mieloide aguda, tiene menos efectos secundarios y tiene también poco riesgo con respecto a la interacción con fármacos.

**[Descripción de las Realizaciones]**

30 La presente invención se describirá en detalle a partir de ahora en el presente documento.

- 35 En la presente invención, un átomo de halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

40 En la presente invención, el grupo alquilo C1-8 incluye un grupo alquilo C1-8 lineal o ramificado. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, y un isómero de los mismos.

45 En la presente invención, el grupo alquilo C1-4 incluye un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

50 En la presente invención, el grupo alquilo C1-3 incluye un grupo alquilo C1-3 lineal o ramificado. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un isopropilo.

55 En la presente invención, el grupo haloalquilo C1-4 representa, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y un grupo 4-bromobutilo.

60 En la presente invención, el grupo alqueno C2-8 representa, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo y un grupo octenilo, y un isómero de los mismos.

65 En la presente invención, el grupo alqueno C2-4 incluye un grupo alquilo C2-4 lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, y un isómero de los mismos.

70 En la presente invención, el grupo alqueno C2-3 incluye un grupo alquilo C2-3 lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen etenilo, propenilo, y un isómero de los mismos.

75 En la presente invención, el grupo alqueno C2-8 representa, por ejemplo, un grupo etenilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, un grupo octinilo, y un isómero de los mismos.

80 En la presente invención, el grupo alqueno C2-4 incluye un grupo alqueno C2-4 lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen etenilo, propinilo, butinilo, y un isómero de los mismos.

En la presente invención, el grupo alquileo C1-8 incluye un grupo alquileo C1-8 lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexaleno, heptaleno, octaleno, y un isómero de los mismos.

5 En la presente invención, el grupo alquilenilo C2-8 representa etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, y un isómero de los mismos.

10 En la presente invención, los ejemplos del grupo alcoxi C1-4 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi o un grupo *terc*-butoxi.

En la presente invención, el grupo alquenilo C2-4 representa, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, y un isómero de los mismos.

15 En la presente invención, el grupo alquinoxilo C2-4 representa, por ejemplo, etinoxilo, propinoxilo, butinoxilo, y un isómero de los mismos.

20 En la presente invención, el anillo de carbono C3-7 representa un anillo de carbono C3-7 monocíclico, y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado, y los ejemplos del mismo incluyen un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

25 En la presente invención, el anillo de carbono C5-7 representa un anillo de carbono C5-7 monocíclico, y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado, y los ejemplos del mismo incluyen un anillo ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

30 En la presente invención, los ejemplos del anillo de carbono C3-7 saturado incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

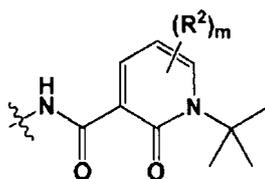
35 En la presente invención, el heterociclo de 4 a 10 miembros representa heterociclo de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico, que incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y una parte o todos ellos están saturados. Los ejemplos del mismo incluyen un anillo de azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, purina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxaindano, benzoditiolano, ditiinaftaleno, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, cromeno, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, benzodioxano, cromano o benzoditiano.

65 En la presente invención, el heterociclo de 4 a 7 miembros representa un heterociclo de 4 a 7 miembros monocíclico que incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y parcial o completamente saturado. Los ejemplos del mismo incluyen un anillo de azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina,

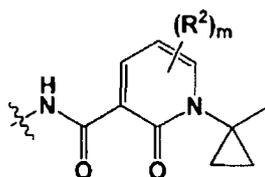
tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

En la presente invención, el grupo cíclico de 5 a 7 miembros representa un anillo de carbono C5-7 y un heterociclo de 5 a 7 miembros. En el presente documento, el anillo de carbono C5-7 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, el heterociclo de 5 a 7 miembros incluye heterociclo insaturado de 5 a 7 miembros y heterociclo saturado de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de heterociclo de 5 a 7 miembros incluyen un anillo de pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

En la presente invención, "cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R<sup>1</sup> es un grupo alquilo ramificado, los grupos alquilo C1-3 ramificados desde el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo de carbono C3-7 saturado" representa que en una estructura parcial de la siguiente fórmula general (I):



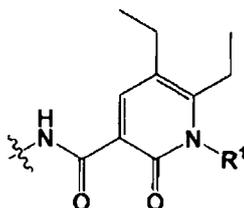
(en donde todos los símbolos tienen los significados que se han definido anteriormente), por ejemplo, cuando R<sup>1</sup> es una cadena alquilo ramificada como se representa en las fórmulas mencionadas anteriormente, la cadena alquilo ramificada desde el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono unido a ella, forma un anillo de carbono saturado, como se muestra en la siguiente fórmula:



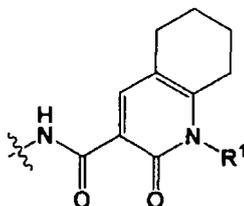
(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En la presente invención, "R<sup>2</sup> está en átomos de carbono adyacentes y cuando R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino, o un grupo alquenilo C2-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino, R<sup>2</sup> unido a los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono, puede formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>20n</sup>" representa que en una estructura parcial de la siguiente

fórmula general (I):



- 5 (en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente), por ejemplo, cuando una pluralidad de  $R^2$  es un grupo alquilo mostrado en la fórmula mencionada anteriormente, forman, junto con los átomos de carbono adyacentes, un grupo cíclico de 5 a 7 miembros tal como un anillo de ciclohexano seguido de la siguiente fórmula:



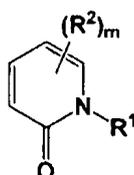
10

(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente).

- 15 En la presente invención,  $R^1$  es preferiblemente (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con uno a cinco  $R^{11}$ , o (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con uno a cinco  $R^{12}$ . En el presente documento, el anillo de carbono C3-7 es preferiblemente benceno.

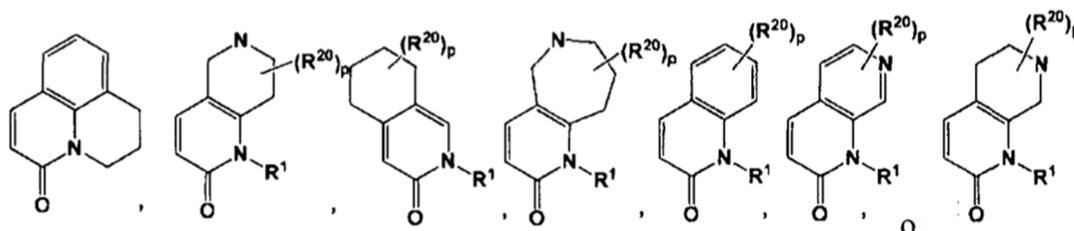
- 20 En la presente invención,  $R^2$  es preferiblemente un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con uno a cinco  $R^{21}$ , un grupo alquenoilo C2-8 opcionalmente sustituido con uno a cinco  $R^{22}$ , un grupo alquinilo C2-8 opcionalmente sustituido con uno a cinco  $R^{23}$ , un átomo de halógeno o un grupo  $C(O)R^{27}$ .

En la presente invención, un anillo representado por una fórmula que es una estructura parcial de la siguiente fórmula general (I):



25

es un anillo representado por la siguiente fórmula:



30

[en donde en la fórmula, p representa un número entero de 0 a 3, y cuando p es dos o más, una pluralidad de  $R^{20}$  pueden ser iguales o diferentes entre sí, y un átomo de nitrógeno representa -NH- cuando  $R^{20}$  no está sustituido con el átomo de nitrógeno, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 35 En la presente invención, L es preferiblemente -O-, -NH- o -C(O)-, y más preferiblemente -O-.

En la presente invención, el anillo 1 es preferiblemente benceno o piridina.

En la presente invención, es preferible que dos brazos de unión en el anillo 1 estén unidos a una posición para.

En la presente invención, los compuestos preferibles incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos, y los ejemplos más preferibles incluyen: (1) 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida, (2) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4-isoquinolincarboxamida, (3) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,2-c]azepin-3-carboxamida, (4) 7-amino-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida, (5) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida, (6) 7-(2-butinoil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida.

[Isómero]

En la presente invención, a menos que se indique específicamente, se incluyen todos los isómeros. Por ejemplo, un grupo alquilo incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Además, todos los isómeros geométricos de dobles enlaces, anillos y anillos condensados (isómeros E, Z, cis, trans), isómeros ópticos por la presencia de un átomo de carbono asimétrico (isómero R, S, configuraciones  $\alpha$ ,  $\beta$ , enantiómeros, diastereómeros), isómeros ópticos activos que tienen una propiedad de rotación óptica (isómeros D, L, d, l), isómeros polares de acuerdo con la separación cromatográfica (isómero más polar, isómero menos polar), compuesto en equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos en cualquier proporción y mezclas racémicas se incluyen en la presente invención. Adicionalmente, la presente invención también incluye todos los isómeros por tautómeros.

Adicionalmente, el isómero óptico de la presente invención no se limita únicamente a un isómero óptico que tiene una pureza del 100 %, sino que también puede incluir otros isómeros ópticos que tienen una pureza de menos del 50 %.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, como es evidente para una persona experta en la materia, un símbolo:  representa la unión hacia la parte posterior del plano del papel (es decir, la configuración  $\alpha$ ),  representa la unión hacia la parte frontal del plano del papel (es decir, la configuración  $\beta$ ), y  representa la configuración  $\alpha$ , la configuración  $\beta$  o una mezcla arbitraria de las mismas.

El compuesto representado por la fórmula general (I) se convierte en una sal correspondiente por el método bien conocido. Una sal es preferentemente una sal soluble en agua. Adicionalmente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de una sal adecuada incluyen sales de un metal alcalino (por ejemplo, potasio, sodio), sales de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio), sales de amonio, o sales de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, y similares), sales de adición de ácidos (por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato).

El compuesto representado por la fórmula general (I) y una sal del mismo también puede convertirse en un solvato. Es preferible que el solvato tenga una baja toxicidad y sea soluble en agua. Los ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos con agua o con un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol).

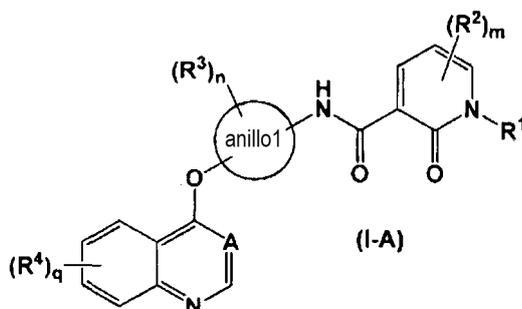
El N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) representa compuestos representados por la fórmula general (I) en los que un átomo de nitrógeno está oxidado. Adicionalmente, el N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser sales de una sal de metal alcalino (alcalinotérreo), sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácidos mencionada anteriormente.

El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) representa un compuesto que se convierte en un compuesto representado por la fórmula general (I) por una reacción con una enzima o un ácido estomacal en un cuerpo vivo. Son profármacos del compuesto representado por la fórmula general (I): compuestos en los que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o boratado, cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) tienen un grupo hidroxilo (por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula general (I) en los que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); y compuestos en los que el grupo carboxilo está esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos representados por la fórmula general (I) en los que el grupo carboxilo se prepara en éster etílico, éster isopropílico, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarboniloxietil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil éster, ciclohexiloxycarbonil etil éster o metilamida). Estos compuestos pueden producirse por métodos bien conocidos. Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) puede marcarse con un isótopo del mismo (por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ).

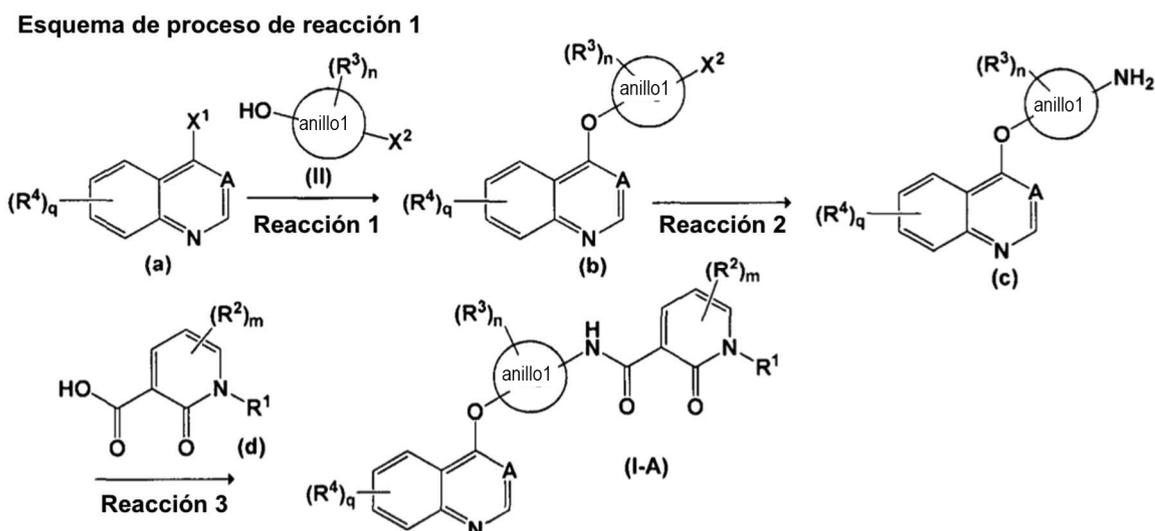
[Proceso para producir un compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o métodos descritos en los Ejemplos, con una modificación adecuada y en combinación de los mismos.

5 Un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde L es un átomo de oxígeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (I-A):



10 (en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) puede producirse por el proceso representado por los siguientes esquemas de proceso de reacción 1 y 2:



15 (en donde cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  representa independientemente un átomo de halógeno,  $X^1$  y  $X^2$  pueden ser iguales o diferentes entre sí, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

20 En el esquema de proceso de reacción 1, la reacción 1 puede realizarse usando y sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (a) y un compuesto representado por la fórmula general (II) a la reacción de sustitución nucleófila aromática. La reacción de sustitución nucleófila aromática es bien conocida, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, clorobenceno, N,N-dimetilsulfóxido, N,N-dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, metil t-butil éter), en presencia de un catalizador (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP)), y en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico), de 0 a 200 °C.

25 En el esquema de proceso de reacción 1, la reacción 2 se realiza haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (b) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahydrofurano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo), en presencia de una base (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), bis(trimetilsilil)amida potásica (KHMDS), bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS)), un compuesto de fosfina (por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), tri-*tert*-butilfosfina (P(t-Bu)<sub>3</sub>)) de 0 a 100 °C, y después haciéndolo reaccionar mediante la adición de ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico) de 0 a 150 °C. Como alternativa, puede emplearse el método de producción para aril amina descrito en *Organic Letters*, Vol 3, n.º 17, pp. 2729-2732, 2001.

En el esquema de proceso de reacción 1, la reacción 3 puede realizarse usando y sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (c) y el compuesto representado por la fórmula general (d) a una reacción de amidación. La reacción de amidación es bien conocida, y ejemplos de la misma incluyen:

- 5
- (1) un método que usa un haluro de ácido,
  - (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto, y
  - (3) un método que usa un agente de condensación.

10 Estos métodos se describen específicamente a continuación:

15 (1) El método que usa un haluro de ácido se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación de ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente de -20 °C a la temperatura de reflujo, y después haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) en amina y un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) de 0 a 40 °C. Además, el método también puede realizarse haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con una amina de 0 a 40 °C usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, solución de hidróxido sódico o bicarbonato sódico en agua) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano).

20 (2) El método que usa un anhídrido de ácido mixto se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo) o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente de 0 a 40 °C, y después haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto obtenido con amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) de 0 a 40 °C.

25 (3) El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetil formamida, éter dietílico, tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente de 0 a 40 °C en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina), usando un agente de condensación (por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinio yodo, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA)) y usando, o sin usar, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Estas reacciones (1), (2) y (3) se realizan, deseablemente, en una atmósfera gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno) en condiciones anhidras.

40 En el esquema de proceso de reacción 1, cuando un compuesto representado por cada fórmula general incluye un grupo protector, puede realizarse, si es necesario, una reacción de desprotección. La reacción de desprotección del grupo protector es conocida, y puede realizarse por los métodos que se mencionan a continuación. Sus ejemplos incluyen: (1) reacciones de desprotección por hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrogenólisis, (4) reacción de desprotección de un grupo sililo, (5) reacción de desprotección usando metal, (6) reacción de desprotección usando un complejo metálico.

Estos métodos se describen específicamente:

50 (1) la reacción de desprotección en condiciones de hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano) con hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio), hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio) o carbonato (por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico), o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos de 0 a 40 °C.

55 (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, anisol), ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido de p-tosilo) o ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol de 0 a 100 °C.

60 (3) La reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), bencenos (por ejemplo, benceno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetoniitrilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o a presión elevada, o en presencia de formiato amónico de 0 a 200 °C.

65 (4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en

agua (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio de 0 a 40 °C. La reacción también se realiza, por ejemplo, en ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido de p-tosilo) o en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) de -10 a 100 °C.

(5) La reacción de desprotección que usa un metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2, una solución mixta de la solución y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de cinc en polvo, si es necesario, con una onda ultrasónica aplicada de 0 a 40 °C.

(6) La reacción de desprotección usando un complejo metálico se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o uno de sus disolventes mixtos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexánico) y/o en presencia de una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanato sódico, 2-etilhexanato potásico) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) usando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)) de 0 a 40 °C.

Además de los métodos mencionados anteriormente, la reacción de desprotección puede realizarse por el método descrito, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonil (Troc).

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo amino incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluororenilmtoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Los grupos protectores para un grupo hidroxilo y un grupo amino no se limitan particularmente a los grupos anteriores, y se incluyen otros grupos, además de los grupos mencionados anteriormente, siempre que los grupos puedan retirarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999).

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los compuestos usados como material en bruto de partida, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (a), (d) o (II) son bien conocidos o pueden producirse por métodos bien conocidos.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, como es evidente para las personas expertas en la materia, las reacciones que implican calentamiento pueden realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, puede usarse apropiadamente un reactivo con soporte sólido que está soportado sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol).

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse por métodos de purificación convencionales, por ejemplo, por destilación a presión normal o reducida, por cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina secuestrante o cromatografía en columna, lavado, recristalización. La purificación puede hacerse después de cada reacción o después de varias reacciones.

[Toxicidad]

La toxicidad del compuesto de la presente invención es suficientemente baja, y el compuesto puede utilizarse de forma segura como producto farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

Como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de Axl, se puede usar como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl en mamíferos, especialmente en seres humanos.

En la presente invención, las enfermedades relacionadas con Axl incluyen cáncer, enfermedades renales, enfermedad del sistema inmunitario, y enfermedad del sistema circulatorio.

5 En la presente invención, el cáncer incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, y sarcoma.

10 En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades renales incluyen nefritis glomerular, nefritis crónica, nefritis por IgA, nefritis secuencial (secundaria), nefritis por nefrosis, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, nefropatía gotosa, nefritis intersticial, y nefropielitis.

En la presente invención, los ejemplos de enfermedades del sistema inmunitario incluyen psoriasis, y artritis reumatoide.

15 En la presente invención, los ejemplos de la enfermedad del sistema circulatorio incluyen aterosclerosis y trombosis.

Adicionalmente, como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de Axl, se puede usar como un agente supresor de la metástasis de células tumorales.

20 El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco junto con otros fármacos a fin de llevar a cabo los siguientes fines:

- 1) suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto;
- 2) mejorar la cinética, mejora de la absorción, y reducción de la dosis del compuesto; y/o
- 3) para eliminar los efectos secundarios del compuesto.

25 Se puede administrar un fármaco combinado del compuesto de la presente invención y otros fármacos en forma de un agente de composición que incluye estos componentes mezclados en una formulación, o puede administrarse en formulaciones separadas. La administración como formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración en momentos diferentes. En la administración en momentos diferentes, el compuesto de la presente invención se puede administrar antes del otro fármaco. Como alternativa, el otro fármaco puede administrarse antes del compuesto de la presente invención. El método para la administración de estos fármacos puede ser igual entre sí o diferente entre sí.

35 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra el cáncer incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerosos, alcaloides de plantas, hormonas, compuestos de platino, anticuerpos dirigidos contra CD20, anticuerpos dirigidos contra CD52, formulaciones G-CSF, agentes inductores de la diferenciación de la leucemia promielocítica aguda, inhibidores de cinasas, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la aromatasas, y otros fármacos anticancerosos.

40 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra las enfermedades renales incluyen, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, fármacos antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiplaquetarios, y fármacos anticoagulantes.

45 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra las enfermedades del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, inmunosupresores; esteroides; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; prostaglandinas; inhibidores de la prostaglandina sintasa; inhibidores de la fosfodiesterasa; inhibidores de la metaloproteasa; formulaciones de proteínas dirigidas contra citoquinas tales como formulaciones dirigidas contra TNF- $\alpha$ , formulaciones dirigidas contra IL-1, y formulación dirigida contra IL-6; inhibidores de citocinas; y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

50 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra enfermedades del sistema circulatorio incluyen fármacos antiplaquetarios, fármacos antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y derivados de tiazolidina.

55 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, tiotepa, carbocina, busulfán, clorhidrato de nimustina, dacarbazina, ranimustina, carmustina, clorambucilo, bendamustina, y mecloretamina.

60 Los ejemplos de antimetabolitos incluyen metotrexato, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, citarabina, encitabina, tegafur gimestat otastat potasio, clorhidrato de gemcitabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de procarbina e hidroxycarbamida.

65 Los ejemplos de antibióticos anticancerosos incluyen actinomicina D, mitomicina C, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclaurubicina, neocarzinostatina, clorhidrato de pirarubicina, epirubicina

(clorhidrato), clorhidrato de idarrubicina, cromomicina A3, bleomicina (clorhidrato), sulfato de peplomicina, terarrubicina, zinostatina estimalámero, gemtuzumab ozogamicina.

5 Los ejemplos de formulaciones vegetales incluyen sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, clorhidrato de irinotecán, etopósido, flutamida, tartrato de vinorelbina, docetaxel hidrato, paclitaxel.

10 Los ejemplos de hormonas incluyen estramustina fosfato sodio, mepitiostano, epitioestanol, acetato de goserelina, fosfestrol (fosfato de dietilstilbestrol), citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, clorhidrato de fadrozol hidratado, acetato de medroxiprogesterona, bicalutamida, acetato de leuprorelina, anastrozol, aminoglutetimida, andrógeno bicalutamida, fulvestrant.

Los ejemplos de compuestos de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino, y oxaliplatino.

15 Los ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD20 incluyen rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetán, y ocrelizumab.

Los ejemplos de anticuerpos dirigidos contra CD52 incluyen alemtuzumab.

20 Los ejemplos de la formulación G-CSF incluyen pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim, y nartograstim.

Los ejemplos de agentes inductores de la diferenciación para la leucemia promielocítica aguda incluyen formulaciones tamibaroteno, tretinoína, y trióxido de arsénico.

25 Los ejemplos de inhibidores de la quinasa incluyen inhibidores de EGFR que incluyen clorhidrato de erlotinib, gefitinib, cetuximab, y panitumumab; inhibidores de HER2 que incluyen lapatinib y trastuzumab; inhibidores de BCR-ABL que incluyen imatinib, dasatinib, y nilotinib; inhibidores de multiquinasas que incluyen sunitinib, vandetanib, crizotinib, y sorafenib.

30 Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecán, tenipósido, irinotecán, y sobuzoxana.

Los ejemplos de inhibidores de la aromatasa incluyen exemestano.

35 Los ejemplos de otros agentes anticancerosos incluyen L-asparaginasa, acetato de octreotida, porfímero sódico, acetato de mitoxantrona, aceglatona, ubenimex, mesilato de eribulina, cladribina, krestina, bexaroteno, denileucina diftiox, temozolomida, nelarabina, fludarabina, bevacizumab, pemetrexed, pentostatina, bortezomib, lenalidomida, y folinato de calcio.

40 Los ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina, ascomicina, everolimus, salazosulfapiridina, ciclosporina, ciclofosfamida, sirolimus, tacrolimus, bucilamina, metotrexato, y leflunomida.

45 Los ejemplos de esteroides incluyen amcinonida, succinato de hidrocortisona sódica, succinato de prednisolona sódica, succinato de metilprednisolona sódica, ciclosonida, difluprednato, propionato de betametasona, dexametasona, deflazacort, triamcinolona, acetónida de triamcinolona, halcinonida, palmitato de dexametasona, hidrocortisona, pivalato de flumetasona, acetato de butil prednisolona, budesonida, sulfato de prasterona, furoato de mometasona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, fludroxicortida, flunisolida, prednisolona, propionato de alclometasona, propionato de clobetasol, propionato de dexametasona, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de beclometasona, betametasona, metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, fosfato sódico de dexametasona, fosfato de hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica, valerato de diflucortolona, valerato de dexametasona, valerato de betametasona, acetato valerato de prednisolona, acetato de cortisona, acetato de diflorasona, acetato de dexametasona, acetato de triamcinolona, acetato de parametasona, acetato de halopredona, acetato de fludrocortisona, acetato de prednisolona, acetato de metilprednisolona, butirato de clobetasona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, y propionato butirato de betametasona.

55 Los ejemplos de fármacos antagonistas de la angiotensina II incluyen losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán.

60 Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen alaceprilo, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazeprilo, captopril, randolapril, perindopilo erbumina, maleato de enalapril, lisinopril.

Los ejemplos de fármacos antiplaquetarios incluyen dipiridamol, y clorhidrato de dilazep hidratado.

65 Los ejemplos de fármacos anticoagulantes incluyen warfarina y heparina.

Los ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyen D-penicilamina, actarit,

auranofina, salazosulfapiridina, hidroxicloeroquina, buclamina, metotrexato, leflunomida, lóbenzarit sodio, aurotioglucosa, y sodio aurotiomalato.

5 Los ejemplos de prostaglandinas (a partir de ahora en el presente documento, abreviadas como "PG") incluyen formulaciones de PGE1 (ejemplos: alprostadilo alfadex, alprostadilo), formulaciones de PGI2 (ejemplo: beraprost sodio), agonistas de los receptores de PG, y antagonistas del receptor PG. Los ejemplos de receptores de PG incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP, y CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI2 (IP), y receptores de TX (TP).

10 Los ejemplos de inhibidores de las prostaglandinas sintetas incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piroxeno, piroxicam, cinamato de piroxicam, zaltoprofeno, y pranoprofeno.

15 Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa incluyen rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), ONO-6126, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 e IC-485.

20 Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra TNF- $\alpha$  incluyen anticuerpos dirigidos contra TNF- $\alpha$ , receptores de TNF- $\alpha$  solubles, anticuerpos receptores dirigidos contra TNF- $\alpha$ , y proteína de unión a TNF- $\alpha$  soluble, y particularmente infliximab y etanercept.

25 Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra IL-1 incluyen anticuerpos dirigidos contra IL-1, receptores de IL-1 solubles, anticuerpos dirigidos contra IL-1Ra y/o anticuerpos receptores dirigidos contra IL-1 y particularmente anakinra.

Los ejemplos de formulaciones dirigidas contra IL-6 incluyen anticuerpos dirigidos contra IL-6, receptores de IL-6 solubles, y anticuerpos receptores dirigidos contra IL-6, y particularmente tocilizumab.

30 Los ejemplos de inhibidores de las citoquinas incluyen suplatast tosilato, T-614, SR-31747, y sonatimod.

Los ejemplos de inhibidores de las HMG-CoA reductasas incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina.

35 Los ejemplos de derivados de la tiazolidina incluyen pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona, y troglitazona.

40 El compuesto de la presente invención se administra usualmente por vía sistémica o local, mediante administración oral o parenteral. Los ejemplos de agentes orales incluyen medicinas líquidas para uso interno (por ejemplo, elixires, jarabes, agentes basados en agua farmacéuticamente aceptables, suspensiones, y emulsiones), y medicinas sólidas para uso interno (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y agentes disgregantes orales), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina, y microcápsulas), polvos, gránulos, y pastillas para chupar). Los ejemplos de agentes parenterales incluyen medicinas líquidas (por ejemplo, agentes inyectables (por ejemplo, agentes inyectables por vía subcutánea, agentes inyectables por vía intravenosa, agentes inyectables por vía intramuscular, agentes inyectables por vía intraperitoneal, y agentes de goteo), colirios (por ejemplo, colirios acuosos (por ejemplo, colirios acuosos, y suspensiones de colirios acuosos, colirios viscosos, y colirios solubilizados), y colirios no acuosos (por ejemplo, colirios no acuosos y suspensiones de colirios no acuosos)), agentes para uso externo (por ejemplo, pomadas (por ejemplo, pomadas oftálmicas)) y gotas para los oídos. Estas formulaciones pueden ser agentes de liberación controlada, tales como formulaciones de liberación rápida, formulaciones de liberación sostenida. Estas formulaciones pueden producirse mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa.

55 Las medicinas líquidas para uso interno como agente oral pueden producirse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo un principio activo en un diluyente utilizado generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol, o una mezcla líquida de los mismos). La medicina líquida puede incluir un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un material aromatizante, una sustancia aromática, un conservante, un agente tamponante.

60 Las medicinas sólidas para uso interno como agente oral se formulan, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con, por ejemplo, un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, y metaluminosilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, un adyuvante de la disolución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico), y formulación de acuerdo con métodos normalizados. Según sea necesario, el revestimiento puede realizarse con un agente de revestimiento (por ejemplo, azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa, y ftalato de hidroxipropil metil celulosa), y se puede emplear un revestimiento de dos o más capas.

65

Los agentes para uso externo como agentes parenterales se producen mediante métodos bien conocidos o prescripciones de uso general. Por ejemplo, se puede producir una pomada mediante la incorporación o la fusión de un principio activo en un material base. El material base de la pomada se selecciona entre material bien conocido o material de uso general. Por ejemplo, un único material o una mezcla de dos o más materiales se seleccionan entre

5 ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ésteres de adipato, ésteres de miristato, ésteres de palmitato, ésteres de estearato, y ésteres de oleato), ceras (por ejemplo, cera de abeja, espermaceti, y cerasinas), tensioactivos (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxietilenados), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetoesterílico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina

10 hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, y parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, y macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, y escualeno), agua, promotores de la absorción, y anti-irritantes. Adicionalmente, se puede incluir un humectante, conservante, estabilizante, antioxidante, fragancia.

15 Los agentes inyectables como agentes parenterales incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y agentes inyectables sólidos que se van a disolver o suspender en un disolvente antes del uso. El agente inyectable se usa, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceites vegetales, alcoholes, tales como

20 propilenglicol, polietilenglicol, etanol, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, el agente inyectable puede contener un estabilizante, un auxiliar de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, y Polysorbate 80 (marca comercial registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante. Dicho agente inyectable se produce esterilizando en la etapa final o empleando un proceso aséptico. Adicionalmente, es también posible emplear un producto sólido aséptico tal como un producto liofilizado producido y

25 esterilizado o disuelto en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes del uso.

Cuando el compuesto de la presente invención o los agentes combinados del compuesto de la presente invención y otros agentes se utilizan para los fines anteriormente mencionados, se administran usualmente por vía sistémica o local, habitualmente mediante administración oral o parenteral. Las dosis que se van a administrar son diferentes

30 dependiendo de las edades, pesos corporales, los síntomas, los efectos terapéuticos, el método de administración, el tiempo de tratamiento. Las dosis por persona adulta son generalmente de 1 ng a 1000 mg por dosis, una vez o varias veces al día, mediante administración oral, desde 0,1 ng a 100 mg por dosis, una vez o varias veces al día, mediante administración parenteral, o administración continua 1 a 24 horas al día por vía intravenosa. Evidentemente, como se

35 ha mencionado anteriormente, las dosis que se van a usar varían dependiendo de las diversas dolencias. Por lo tanto, pueden ser suficientes en algunos casos dosis menores que los intervalos especificados anteriormente, y son necesarias en algunos casos dosis mayores que los intervalos especificados anteriormente.

### Ejemplos

40 A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se describe con detalle con referencia a los Ejemplos mencionados a continuación.

Los disolventes entre paréntesis que se muestran en la separación cromatográfica y la TLC indican cada uno el disolvente de elución o el disolvente en desarrollo utilizado, y la relación se expresa en relación por volumen. La descripción "sílice NH" representa que se usó la PLACA DE TLC CHROMATOREX NH (n.º de catálogo; 3800003) fabricada por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD; y "sílice DNH" representa que se usó la PLACA DE TLC CHROMATOREX NH (n.º de catálogo; 3800403) fabricada por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.

45

se realizó la CL-EM/ELSD en las siguientes condiciones:

50 {Columna: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (diámetro de partículas: 1,7 x 10<sup>-6</sup> m; longitud de la columna: 30 x 2,1 mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil (B): solución de acetonitrilo-ácido fórmico al 0,1 %; gradiente (velocidad de la fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; detector: UV (PDA), ELSD, MS}.

55 La descripción entre paréntesis en los datos de RMN data muestra un disolvente utilizado para la medición.

El nombre de los compuestos usados en esta memoria descriptiva se indica utilizando ACD/Nombre (marca comercial registrada) fabricado por Advanced Chemistry Development Inc., que es un programa informático para nombrar compuestos de acuerdo con las regulaciones de la IUPAC, o nombrados de acuerdo con el método de denominación

60 de la IUPAC.

Los ejemplos que no están de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas 1 y 6 son Ejemplos de referencia.

### Ejemplo 1: 4-[(6-cloro-3-piridinil)oxi]-6,7-dimetoxiquinolina

65 En una corriente de nitrógeno, una solución de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (39 g) (n.º de registro CAS: 35654-56-9) en clorobenceno (400 ml), 6-cloropiridin-3-ol (25 g) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (64 g) se pusieron en un matraz

de cuatro bocas de 2 l y la mezcla se agitó a temperatura de baño (140 °C) durante 42 horas. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadieron agua (700 ml) y acetato de etilo (1 l) y la solución se separó. La capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1 l). La capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida.

El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:8) para obtener el compuesto del título (28 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,22 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,52, 8,48, 7,87 - 7,85, 7,66, 7,49, 7,43, 6,65, 3,95, 3,93.

#### **Ejemplo 2: 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinamina**

En una corriente de nitrógeno, una solución en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) del compuesto (28 g) producido en el Ejemplo 1, 1,3 mol/l de bis(trimetilsilil)amida de litio (LHDMS) (100 ml), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (4,6 g) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (4,4 g) se pusieron en un matraz de cuatro bocas de 2 l. La mezcla se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante dos horas. Adicionalmente, se le añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante dos horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró a través de celite (se lavó con 2 l de acetato de etilo), después se añadió una solución acuosa de bicarbonato ácido sódico (2 l) y la solución resultante se separó. La capa de agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1 l). La capa orgánica combinada se lavó con una solución salina saturada (500 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo: metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (22 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,51 (acetato de etilo: metanol = 4:1);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,45, 7,89, 7,51, 7,38 - 7,36, 6,56, 6,42, 6,05, 3,94.

#### **Ejemplo 3: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (n.º de registro CAS: 868171-81-7) (1,9 g) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (4,1 g) se disolvieron en N,N-dimetil formamida (DMF) (50 ml) a temperatura ambiente y se le añadieron diisopropil etilamina (DIPEA) (2,3 g) y el compuesto (2,7 g) producido en el Ejemplo 2. La mezcla se agitó durante 21 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para precipitar un sólido. El sólido obtenido por filtración se lavó con etanol. El residuo resultante se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,6 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,05, 6,46, 6,59, 7,41-7,44, 7,51-7,57, 7,68, 8,26, 8,48, 8,51, 8,74, 12,40.

#### **Ejemplos 3(1) a 3(2)**

Se usaron el compuesto producido en el Ejemplo 2 y un derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener los compuestos de los siguientes Ejemplos.

#### **Ejemplo 3(1): N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-oxo-2,3-dihidro-1H,5H-pirido [3,2,1-ij]quinolin-6-carboxamida**

TLC: Fr 0,66 (acetato de etilo : metanol = 5:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11, 3,00, 3,94, 4,23, 6,56, 7,32, 7,41, 7,54, 7,60, 7,87-7,94, 8,41-8,50, 9,04, 12,76.

#### **Ejemplo 3(2): N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridin-carboxamida**

TLC: Fr 0,64 (acetato de etilo : metanol = 19:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05, 2,81, 4,05, 6,26, 6,43, 7,22, 7,42, 7,49-7,59, 8,21, 8,41, 8,49, 12,50.

#### **Ejemplo 4: 5-Acetil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

Se disolvió ácido 5-acetil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (n.º de registro CAS: 88302-06-1) (450 mg) en metanol (20 ml) y se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,43 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió hidrogenocarbonato sódico saturado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (400 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

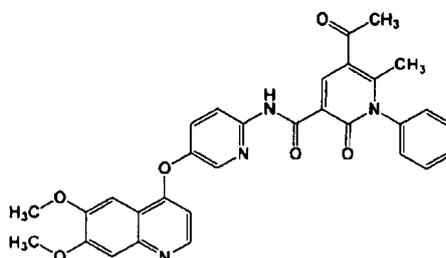
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,54, 2,79, 3,94, 8,72, 12,34.

#### **Ejemplo 5: ácido 5-acetil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 4, ácido fenilborónico (580 mg), diacetoxicobre (II) (870 mg), piridina (5,0 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1,0 g) se añadieron a diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de oxígeno a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar los sólidos insolubles y después se diluyó mediante la adición de diclorometano (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el disolvente se concentró a presión reducida y se retiró por evaporación. Al residuo resultante se le añadieron THF (20 ml), metanol (1 ml) e hidróxido de litio monohidrato (91 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (46 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45, 2,64, 7,17-7,20, 7,57-7,64, 8,98, 13,44.

**Ejemplo 6: 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**



Se usaron el compuesto (20 mg) producido en el Ejemplo 5 y el compuesto (20 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (12 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,81 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45, 2,67, 4,04, 4,05, 6,46, 7,21,7,42, 7,53-7,64, 8,24, 8,46, 8,51,9,12, 12,04.

**Ejemplo 7: 4-[(6-cloro-3-piridinil)oxi]-6,7-dimetoxi quinazolina**

En una atmósfera de argón, se añadió DMAP (4,4 g) a una suspensión en DMSO (20 ml) de 4-cloro-6,7 dimetoxi quinazolina (n.º de registro CAS: 13790-39-1) (8,0 g) y 6-cloropiridin-3-ol (4,6 g) y la mezcla se calentó y se agitó a temperatura de baño (80 °C) durante dos horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró y el residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (3:1) para obtener el compuesto del título (9,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. TLC: Fr 0,16 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,97, 3,99, 7,41, 7,58, 7,69, 7,97, 8,50, 8,57.

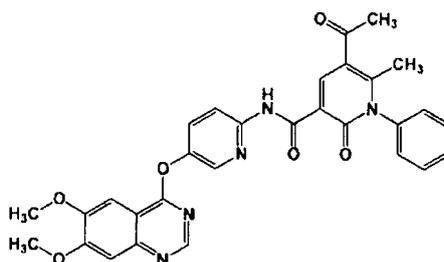
**Ejemplo 8: clorhidrato de 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinamina**

En una atmósfera de argón, se añadieron 1,0 mol/l de LHDMS (4,7 ml), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloroformo (140 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (170 mg) a una solución en THF (15 ml) del compuesto (1,0 g) producido en el Ejemplo 7. La mezcla se agitó a temperatura de baño (70 °C) durante cuatro horas. Después, la solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) y se le añadieron 2,0 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los precipitados generados en la solución de reacción se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (1590 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,16 (acetato de etilo : metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,96, 3,99, 4,24, 7,10, 7,42, 7,53, 8,00-8,20, 8,07, 8,20, 8,61.

**Ejemplo 9: 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**



Se usaron el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 5 y el compuesto (28 mg) producido en el Ejemplo 8 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (14 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,95 min);

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45, 2,68, 4,07, 7,19-7,23, 7,33, 7,54, 7,55-7,65, 7,68, 8,28, 8,48, 8,61,9,12, 12,02.

#### Ejemplo 10: 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de 2,2-dimetil propilo

Se usaron diclorometano (60 ml) y 5-bromo-2-hidroxi-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de 2,2-dimetil propilo (2,0 g) y se añadieron ácido fenilborónico (1,7 g), diacetoxicobre (II) (5,2 g) y piridina (15 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de oxígeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar los sólidos insolubles y se diluyó mediante la adición de diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,5 g) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

EM (M+H): 364.

#### Ejemplo 11: 5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de 2,2-dimetil propilo

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 10 se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se le añadieron 2-metil-3-butan-2-ol (51 mg), tris(*tert*-butil)fosfina (1,0 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 mg), yoduro de cobre (I) (3,0 mg) y trietilamina (0,2 ml) y se agitó a 70 °C durante 16 horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo =100:0→30:70) para obtener el compuesto del título (55 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02, 1,58, 4,01,7,26-7,38, 7,44-7,49, 7,71,8,14.

#### Ejemplo 12: ácido 5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 11 se disolvió en un disolvente mixto de metanol/agua (4:1,3,5 ml) y se le añadió hidróxido de litio monohidrato (4,0 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (32 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59, 7,38-7,41, 7,54-7,59, 7,83, 8,60, 13,74.

#### Ejemplo 13: trifluoroacetato de N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-(3-hidroxi-3-metil-1-butina -1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida

Se usaron el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 12 y el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (10 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 min);

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,47, 4,00, 4,02, 6,88, 7,54, 7,55-7,60, 7,70, 7,96, 8,34, 8,45-8,48, 8,72, 12,31.

#### Ejemplos 13(1) a 13(2)

Se usaron un derivado de quinolina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2 y el compuesto producido en el Ejemplo 12 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener los compuestos de los siguientes Ejemplos.

#### Ejemplo 13(1): 5-(3-hidroxi-3-metil-1-butina-1-il)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,86 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60, 2,00, 3,97, 6,43, 7,23, 7,38-7,44, 7,51-7,59, 7,81, 8,20-8,26, 8,46, 8,61, 8,71, 12,24.

5 **Ejemplo 13(2): 5-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,61, 2,02, 3,97, 6,54, 7,39-7,43, 7,51-7,59, 7,81, 8,00, 8,26, 8,47, 8,55, 8,71, 12,25.

10 **Ejemplo 14: 3-bromo-1-fenil-5-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona**

Se usó 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (1,0 g) y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 10 para obtener el compuesto del título (1,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,39, 7,48-7,53, 7,75-7,77, 7,94.

**Ejemplo 15: 2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo**

20 El compuesto (250 mg) producido en el Ejemplo 14 se disolvió en un disolvente mixto de DMF (8,0 ml) y metanol (8,0 ml), y el interior del recipiente de reacción se sometió a desgasificación en una atmósfera de monóxido de nitrógeno durante 10 minutos. Se le añadieron acetato de paladio (II) (36 mg), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (88 mg) y trietilamina (0,33 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (100 psi) a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar los sólidos insolubles y después se diluyó mediante la adición de diclorometano. La solución resultante se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente por evaporación para obtener el compuesto del título (140 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 El compuesto resultante se usó para la reacción posterior sin purificación.  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,93, 7,33-7,41, 7,45-7,58, 7,93-7,97, 8,35.

30 **Ejemplo 16: ácido 2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxílico**

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 15 se disolvió en THF (2 ml) y se le añadió trimetilsilanolato sódico (38 mg). La solución resultante se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró. El precipitado resultante se lavó con THF para obtener el compuesto del título (45 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas. El compuesto resultante se usó para la reacción posterior sin purificación.

35 EM (M+H): 284.

**Ejemplo 17: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

40 Se usaron el compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo 16 y el compuesto (62 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (43 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,84 min);

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,05, 4,06, 6,47, 7,37-7,48, 7,50-7,65, 8,02-8,06, 8,27, 8,47, 8,51, 8,90, 12,08.

**Ejemplos 17(1) a 17(2)**

50 Se usaron un derivado de quinolina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2 y el compuesto producido en el Ejemplo 16 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener los compuestos de los siguientes Ejemplos.

**Ejemplo 17(1): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

55 (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,93 min);  
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 3,97, 6,44, 7,19-7,25, 7,38-7,50, 7,53-7,67, 8,02-8,06, 8,22, 8,26, 8,47, 8,61, 8,90, 12,08.

60 **Ejemplo 17(2): N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,88 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,96, 6,54, 7,39-7,44, 7,56-7,60, 8,00, 8,02-8,04, 8,27, 8,47, 8,56, 8,89, 12,07.

65 **Ejemplo 18: 5-(1-Etoxi-etil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

5-Bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (n.º de registro CAS: 381248-02-8): (100 mg) y tributil(1-etoxivinil)estaño (0,11 ml) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se les añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8 mg). La mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y al filtrado se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y después con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (270 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.  
EM (M+H): 300.

#### 10 **Ejemplo 19: 5-acetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

El compuesto (270 mg) producido en el Ejemplo 18 se disolvió en THF (5 ml), se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (80 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.  
EM (M+H): 272.

#### 20 **Ejemplo 20: ácido 5-acetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo 19 se disolvió en un disolvente mixto de THF/agua (4:1, 5 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (62 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (50 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,59, 7,39-7,42, 7,58-7,62, 8,47, 9,07.

#### 30 **Ejemplo 21: 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Se usaron el compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 20 y el compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (17,5 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 min);  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,60, 4,05, 6,47, 7,53-7,60, 8,27, 8,46, 8,47, 8,49, 8,52, 9,20, 12,00.

#### 40 **Ejemplo 22: 6-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo**

Se disolvió 2,4-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (n.º de registro CAS: 845267-78-9) (3,0 g) en DMF a temperatura ambiente y se le añadieron *terc*-butoxipotasio (13 g) y (2E)-2-ciano-3-etohiprop-2-enoato de etilo (n.º de registro CAS: 94-05-3) (2,4 g). La mezcla resultante se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y la solución de mezcla se agitó. Adicionalmente, se añadieron acetato de etilo y agua y la capa orgánica se extrajo. El producto resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19, 1,43, 2,27, 3,62, 4,09, 8,19.

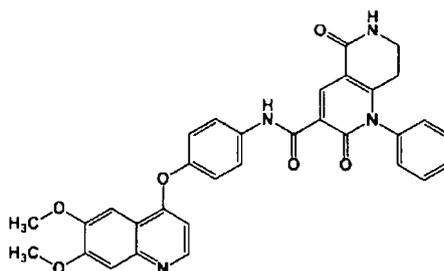
#### 50 **Ejemplo 23: ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico**

El compuesto (66 mg) producido en el Ejemplo 22 se disolvió en etanol (1 ml) a temperatura ambiente, se le añadió anilina (36 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Los sólidos precipitados de la solución de reacción se recogieron por filtración a través de un embudo Kiriya, y se lavaron con etanol. El residuo resultante se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (84 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,46, 2,62, 3,82, 7,43, 7,56-7,62, 8,74, 13,33.

#### 55 **Ejemplo 24: 3-({5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}carbamoil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,5,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de 2-metil-2-propanilo**

Se usaron el compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo 23 y el compuesto (68 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (46 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
TLC: Fr 0,40 (hexano: acetato de etilo =1:2);  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56, 2,67, 3,96, 4,04, 6,43, 7,24-7,27, 7,41, 7,52-7,62, 8,20, 8,46, 8,48, 9,39, 11,90.

#### 65 **Ejemplo 25: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida**



5 El compuesto (40 mg) producido en el Ejemplo 24 se disolvió en diclorometano (3 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizar la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo para obtener

10 el compuesto del título (26 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  
TLC: Fr 0,35 (acetato de etilo, sílice NH);

$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,25, 2,71, 3,93, 3,94, 6,58, 7,40-7,62, 7,85, 7,96, 8,34, 8,42, 8,50, 8,97, 12,10.

#### Ejemplo 26: 3-Anilino-3-oxopropanoato de etilo

15 En un matraz de tipo berenjena de tres bocas de 300 ml, se añadieron anilina (3,1 g), DMAP (0,61 g), trietilamina (5,1 ml) y diclorometano (25 ml). Una solución en diclorometano (25 ml) de cloruro de etil malonilo (5,0 g) se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla se agitó tal cual durante 30 minutos. Después, se añadió agua y el diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida. Los residuos se extrajeron con acetato de etilo, después se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada secuencialmente en este orden,

20 se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3→1:1) para obtener el compuesto del título (5,8 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32, 3,47, 4,26, 7,13, 7,35, 7,55, 9,22.

25

#### Ejemplo 27: 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo

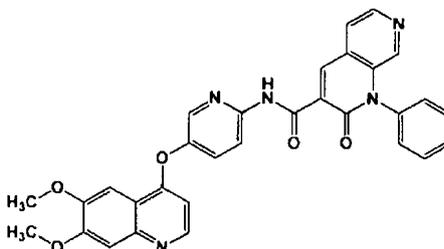
El compuesto (560 mg) producido en el Ejemplo 26 se disolvió en tolueno (10 ml), 3-bromopiridin-4-carbaldehído (500 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (120 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (160 mg) y carbonato de cesio (1800 mg) se añadieron. La mezcla se agitó a 150 °C durante una hora. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (250 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 TLC: Fr 0,23 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41, 4,43, 7,29-7,33, 7,52-7,65, 8,13, 8,41, 8,47.

35

#### Ejemplo 28: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida



40

Se usaron un compuesto (50 mg) producido sometiendo el compuesto producido en el Ejemplo 27 al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 12, y el compuesto (56 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (84 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 TLC: Fr 0,75 (diclorometano : metanol = 9:1);

$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,98, 3,99, 6,61, 7,45, 7,57, 7,59-7,79, 7,95, 8,03, 8,16, 8,44, 8,50, 8,54, 8,61, 9,26, 12,34.

#### Ejemplo 29: 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Se añadieron etanol (20 ml) y bromuro de bencilo (0,8 ml) a 1,7-naftiridin-2(1H)-ona (n.º de registro CAS: 54920-82-0) (900 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y después a la mezcla se le añadió borohidruro sódico (1100 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se le añadió ácido clorhídrico y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, seguido de neutralización con hidróxido sódico. Después, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Posteriormente, el sólido resultante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (900 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,66, 2,80, 3,45, 3,75, 6,40, 7,29-7,44.

### Ejemplo 30: trifluoroacetato de 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

El compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo 29 se disolvió en metanol (10 ml) y a la mezcla se le añadieron ácido trifluoroacético (0,27 ml) y paladio carbono (160 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,89, 3,51, 4,21, 6,53, 7,48.

### Ejemplo 31: 2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo 30 se disolvió en THF (10 ml), se le añadieron trietilamina (1,3 ml) y di-*terc*-butilo dicarbonato (0,85 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Posteriormente, el sólido resultante se lavó con un disolvente de metil *terc*-butil éter (MTBE) para obtener el compuesto del título (760 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 min);

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,52, 2,61, 3,66, 4,43, 6,42, 7,43.

### Ejemplo 32: 3-bromo-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto (490 mg) producido en el Ejemplo 31 se disolvió en DMF (5 ml) y se le añadió N-bromosuccinimida (360 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. La capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (560 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,17 (acetato de etilo : metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,52, 2,61, 3,65, 4,39, 7,83.

### Ejemplo 33: 2-oxo-1-fenil-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-3,7(1H)-dicarboxilato de 7-*terc*-butil 3-metilo

Se usó el compuesto (1400 mg) producido en el Ejemplo 32 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 10→ Ejemplo 14 para obtener el compuesto del título (96 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 1,01 min);

TLC: Fr 0,54 (hexano: acetato de etilo = 1:1).

### Ejemplo 34: 3-({5-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]piridin-2-il}carbamoil)-2-oxo-1-fenil-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Se usaron un compuesto (30 mg) producido sometiendo el compuesto producido en el Ejemplo 33 al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 12, y el compuesto (17 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (29 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,83 (acetato de etilo : metanol = 10:1, sílice NH);

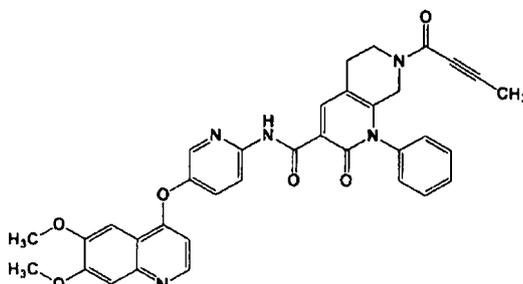
(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,95 min).

### Ejemplo 35: trifluoroacetato de N-{5-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]piridin-2-il}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida

El compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 34 se disolvió en diclorometano (1 ml) y se le añadió ácido trifluoroacético (0,03 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (28 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,56 (diclorometano : metanol: amoniaco al 28 % en agua = 9:1:0,1);  
(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 min).

**Ejemplo 36: 7-(2-butinoil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida**



Se usaron el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 35 y 2-butinoato (3,6 mg) y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (8,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. TLC: Fr 0,42 (acetato de etilo : metanol = 10:1);  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,89 (2,05), 2,82 (2,88), 3,85 (3,99), 4,05, 4,23 (4,37), 6,44, 7,24-7,33, 7,42, 7,52-7,66, 8,23, 8,42-8,54, 12,33 (12,34) (obtenido como una mezcla de un rotámero).

**Ejemplo 37: 3-clorociclohex-2-eno-1-ona**

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (3,5 ml) y carbonato potásico (19 g) a una solución en diclorometano (230 ml) de ciclohexano-1,3-diona (n.º de registro CAS: 504-02-9) (5,0 g) en un baño de hielo y la mezcla solution se agitó durante cuatro horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro se concentró a presión reducida a aproximadamente 150 ml. A la solución resultante se le añadieron cloruro de benciltrietilamonio (14 g) y boron trifluoride-etil éter complex (1,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0→80:20) para obtener el compuesto del título (5,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano: acetato de etilo = 4:1);  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05-2,13, 2,38-2,43, 2,67-2,71, 6,22-6,23.

**Ejemplo 38: 2-ciano-2-(3-oxociclohexa-1-en-1-il)acetamida**

Se añadió una solución en éter dimetílico de dietilenglicol (7,0 ml) de 2-ciano acetamida (1,2 g) a una solución en éter dimetílico de dietilenglicol (5,0 ml) de hidruro sódico (550 mg) y la solución mixta se agitó durante 20 minutos. A la solución de mezcla se le añadió una solución en éter dimetílico de dietilenglicol (13 ml) del compuesto (1,2 g) producido en el Ejemplo 37. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (900 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.  
(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,49 min).

**Ejemplo 39: 3,8-dioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo**

Se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (740 µl) a una solución en N,N-dimetilformamida (16 ml) del compuesto (830 mg) producido en el Ejemplo 38, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (350 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,52 (acetato de etilo);  
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,10-2,20, 2,62, 3,08, 8,35.

**Ejemplo 40: 3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo**

Ácido fenilborónico (780 mg), tamices moleculares de 4 Å (300 mg), acetato de cobre (II) (580 mg) y piridina (520 µl) a una solución en diclorometano (12 ml) del compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 39. La solución mixta se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó

sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50→30:70) para obtener el compuesto del título (280 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,76 (hexano: acetato de etilo = 1:9);

5  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,15-2,25, 2,66, 3,14, 7,33-7,39, 7,50-7,56, 8,47.

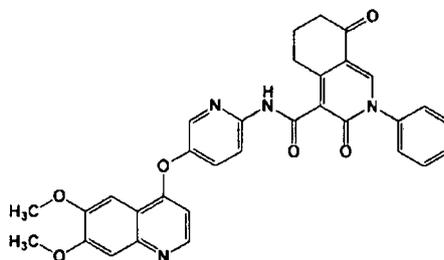
**Ejemplo 41: ácido 3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carboxílico**

Se añadieron agua (0,1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml) al compuesto (20 mg) producido en el Ejemplo 40. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido sódico y se lavó con acetato de etilo. A la capa de agua se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,3 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 TLC: Fr 0,68 (1-butanol : ácido acético : agua = 4:2:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,10-2,17, 2,66, 3,69, 7,30-7,44, 7,50-7,68, 8,55.

**Ejemplo 42: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4-isoquinolincarboxamida**



Se usaron el compuesto (6,3 mg) producido en el Ejemplo 41 y el compuesto (6,6 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (4,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo : metanol = 19:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,10-2,20, 2,67, 3,59, 4,06, 6,45, 7,38-7,45, 7,60-7,52, 8,26, 8,42, 8,51, 8,54, 11,53.

**Ejemplo 42(1): N-{4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-3-fluorofenil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4-isoquinolincarboxamida**

Se usaron el compuesto producido en el Ejemplo 41 y un derivado de quinolina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 42 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 TLC: Fr 0,30 (acetato de etilo);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,05-2,25, 2,67, 3,66, 4,05, 4,06, 6,37-6,47, 7,14-7,24, 7,29-7,36, 7,37-7,44, 7,52-7,66, 7,91, 8,49, 8,52, 11,51.

**Ejemplo 43: 2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

2-Oxopirán-3-carboxilato de metilo (n.º de registro CAS: 25991-27-9) (8,4 g) y (1S)-1-feniletil amina (7,9 g) se disolvieron en DMF (100 ml) y a la mezcla se le añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14 g) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,67 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (14 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 TLC: Fr 0,20 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73, 3,93, 6,18, 6,53, 7,22-7,41, 8,11.

**Ejemplo 44: ácido 2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

Se usó el compuesto (14 g) producido en el Ejemplo 43 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título (13 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

55 TLC: Fr 0,05 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,78, 6,24, 6,74, 7,26-7,46, 8,24, 8,38, 14,56.

**Ejemplo 45: ácido 5-yodo-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El compuesto (3,0 g) producido en el Ejemplo 44 se disolvió en diclorometano (12 ml) y se le añadieron ácido trifluoroacético (12 ml) y N-yodosuccinimida (3,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con tiosulfato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30→50:50) para obtener el compuesto del título (3,5 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,94 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80, 6,40, 7,32, 7,37-7,47, 7,62, 8,60, 14,14.

**Ejemplo 46: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-yodo-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Se usaron el compuesto (2,0 g) producido en el Ejemplo 45 y el compuesto (1,6 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (3,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,67 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80, 4,06, 6,47, 6,50, 7,33-7,46, 7,58, 8,32, 8,47, 8,52, 8,70, 12,55.

**Ejemplo 47: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 46 se disolvió en etanol (4 ml) y se le añadió paladio al 10 %-carbono (20 mg). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30→0:100) para obtener el compuesto del título (30 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,42 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,81, 4,07, 6,44, 6,48, 6,59, 7,34-7,47, 7,57, 7,58, 8,33, 8,50, 8,52, 8,59, 12,77.

**Ejemplo 48: 3-Anilino-3-oxopropanoato de etilo**

En un matraz de tipo berenjena de tres bocas de 300 ml, se añadieron anilina (3,1 g), 4-dimetilaminopiridina (0,61 g), trietilamina (5,1 ml) y diclorometano (25 ml). Una solución en diclorometano (25 ml) de cloruro de etil malonilo (5,0 g) se añadió gota a gota a la mezcla en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla se agitó tal cual durante 30 minutos. Después, se añadió agua y el diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida. Los residuos se extrajeron con acetato de etilo, después se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada secuencialmente en este orden, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3→1:1) para obtener el compuesto del título (5,8 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32, 3,47, 4,26, 7,13, 7,35, 7,55, 9,22.

**Ejemplo 49: ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxílico**

En un matraz de tipo berenjena de 200 ml, se añadieron el compuesto (5,8 g) producido en el Ejemplo 48, (E)-4-metoxi-3-buteno-2-ona (3,1 g), solución al 20 % de etóxido sódico y etanol (11,4 g) y metanol (30 ml). La mezcla se calentó, se calentó a reflujo durante 16 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Después, al residuo resultante se le añadieron una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (30 ml) y metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla solution se lavó con acetato de etilo y se hizo que la capa de agua tuviera un pH de 3 a 4 con ácido clorhídrico 5 N. El polvo precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (3,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,15, 6,54, 7,24, 7,63, 8,51, 14,0.

**Ejemplo 50: 6-Metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo**

En un matraz de tipo berenjena de 200 ml, se añadieron el compuesto (2,9 g) producido en el Ejemplo 49, metanol (29 ml), acetato de etilo (29 ml) y trimetilsilildiazometano. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,34 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,04, 3,88, 6,22, 7,18, 7,50, 8,20.

**Ejemplo 51: 5-Bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo**

En un matraz de tipo berenjena de 100 ml, se añadieron el compuesto (2 g) producido en el Ejemplo 50, N-bromosuccinimida (3,1 g), peróxido de benzoilo (40 mg) y tetracloruro de carbono (36 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante seis horas. La temperatura se llevó de nuevo a temperatura ambiente, los precipitados se retiraron de la solución de reacción y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,29 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,89, 4,14, 7,29, 7,54, 8,33.

**Ejemplo 52: 6-[(Bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo**

En un matraz de tipo berenjena de 100 ml, se añadieron el compuesto (2,5 g) producido en el Ejemplo 51, imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc<sub>2</sub>NH) (1,6 g), carbonato potásico (1,7 g) y DMF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y después se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución salina saturada secuencialmente en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3→1:1) para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,40 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40, 3,88, 4,67, 7,20, 7,47, 8,34.

**Ejemplo 53: ácido 6-[(bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxílico**

En un matraz de tipo berenjena de 100 ml, se añadieron el compuesto (2,9 g) producido en el Ejemplo 52, una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (14 ml) y metanol (14 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N. El polvo precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (2,3 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,57 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42, 4,69, 7,26, 7,59, 8,67, 13,77.

**Ejemplo 54: {[3-bromo-5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]carbamoil}-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-2-piridinil]metil]imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo)**

Se usaron el compuesto producido en el Ejemplo 53 (530 mg) y el compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (770 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43, 4,07, 4,73, 6,51, 7,28, 7,48, 7,50-7,60, 8,23, 8,47, 8,50, 8,78, 12,25.

**Ejemplo 55: 6-(aminometil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 54 se disolvió en etanol (2 ml) y se le añadieron paladio al 10 %-carbono (100 mg) y 1 mol/l de ácido clorhídrico (0,6 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante tres horas. Se observó la desaparición del material de partida y después la solución de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (2 ml), y a la mezcla se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico-dioxano (0,6 ml). La mezcla se agitó durante una hora más. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a purificación preparativa (gel de sílice Merck 5744, diclorometano : metanol : amoniaco al 28 % en agua = 15:1:0,1) para obtener el compuesto del título (47 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,56 (diclorometano : metanol : amoniaco en agua = 9:1:0,1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,51, 4,05, 6,45, 6,82, 7,25, 7,43, 7,52-7,63, 8,22, 8,47, 8,50, 8,74, 12,36.

**Ejemplo 56: 6-[(2-butinoilamino)metil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Se usó el compuesto producido en el Ejemplo 55 (45 mg) y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 36 para obtener el compuesto del título (38 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,98, 4,05, 4,08, 6,06, 6,45, 6,60, 7,30, 7,42, 7,52-7,65, 8,22, 8,44, 8,49, 8,68, 12,27.

**Ejemplo 57: N-{5-[(6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi]piridin-2-il}-5-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Se usó el compuesto (1,4 g) producido en el Ejemplo 3 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 45 para obtener el compuesto del título (1,3 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano: acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,90-3,95, 6,54, 7,40, 7,51-7,56, 7,85, 8,36, 8,39, 8,44, 8,48, 8,63, 12,30.

**Ejemplo 58: {3-[5-({5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinil]-2-propin-1-il}carbamato de 2-metil-2-propanilo**

Se añadieron N-Boc-propargilamina (220 mg), yoduro de cobre (I) (13 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (81 mg) y N,N-diisopropil etilamina (360 µl) a una solución en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) del compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 57. La mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 40:60→20:80) para obtener el compuesto del título (430 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,32 (hexano : acetato de etilo = 1:4);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47, 4,05, 4,10-4,16, 4,71-4,83, 6,45, 7,37-7,44, 7,50-7,59, 7,81, 8,25, 8,50, 8,70, 12,25.

**Ejemplo 59: {3-[5-({5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinil]propil}carbamato de 2-metil-2-propanilo**

El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 58 se usó y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 47 para obtener el compuesto del título (200 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,11 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44, 1,68-1,93, 2,57, 3,20, 4,06, 4,54-4,65, 6,49, 7,41-7,60, 8,26, 8,47-8,52, 8,63, 12,58.

**Ejemplo 60: 5-(3-aminopropil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Se usó el compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 59 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 25 para obtener el compuesto del título (150 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,11 (acetato de etilo, sílice NH);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75-1,88, 2,67, 2,77-2,85, 4,05, 6,46, 7,38-7,59, 8,25, 8,46, 8,50, 8,64, 12,57.

**Ejemplo 61: 5-[3-(2-butinoilamino)propil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida**

Se usó el compuesto (89 mg) producido en el Ejemplo 60 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 36 para obtener el compuesto del título (44 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,68 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,85-2,0, 2,50-2,65, 3,34-3,42, 4,05, 5,75-5,87, 6,46, 7,42-7,61, 8,25, 8,46, 8,50, 8,62, 12,56.

Ejemplo 62: 2,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromen-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 1,3-ciclohexanodiona (n.º de registro CAS: 504-02-9) (13 g) en N,N-dimetil formamida (DMF) (200 ml) a temperatura ambiente y se le añadieron *tert*-butoxi potasio (13 g) y (E)-2-ciano-3-etoxi-2-propenoato de etilo (n.º de registro CAS: 94-05-3) (20 g). La mezcla se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y se agitó. A la mezcla se le añadieron adicionalmente acetato de etilo y agua. La capa orgánica se extrajo y se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (24 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,35 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37, 2,19, 2,61, 2,92, 4,36, 8,63.

**Ejemplo 63: ácido 2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxílico**

El compuesto (10,00 g) producido en el Ejemplo 62 se disolvió en etanol (200 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió anilina (3,94 g). La mezcla se agitó durante seis horas. Los sólidos precipitados de la solución de reacción se recogieron por filtración a través de un embudo Kiriyaama, y se lavaron con etanol. El residuo resultante se secó a presión reducida a 60 °C para obtener el compuesto del título (4,01 g) que tenía los siguientes valores de propiedades

físicas. TLC: Fr 0,37 (diclorometano : metanol = 9:1);  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,11, 2,60, 7,25, 7,63, 9,21.

**Ejemplo 64: ácido (5E)-5-(hidroxiimino)-4-metil-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxílico**

El compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo 63 y una solución en piridina (1,0 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (210 mg) se calentaron y se calentaron a reflujo durante una hora. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica resultante se concentró para obtener el compuesto del título (150 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

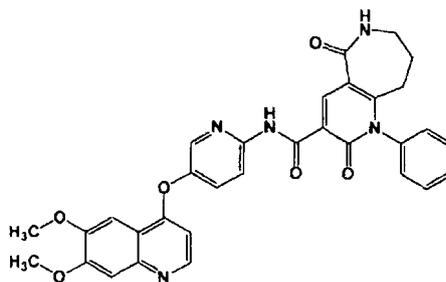
TLC: Fr 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,63-1,81, 2,26-2,36, 2,60, 7,38-7,46, 7,51-7,68, 8,90, 11,30, 14,03.

**Ejemplo 65: N-{(5E)-5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-(hidroxiimino)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamida**

Se usaron el compuesto (65 mg) producido en el Ejemplo 64 y el compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (59 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: 0,15 (acetato de etilo, sílice NH);  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,77-1,94, 2,38, 2,77, 4,05, 6,46, 7,20-7,25, 7,43, 7,50-7,65, 7,99-8,07, 8,22, 8,48, 8,52, 9,33, 12,23.

**Ejemplo 66: N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,2-c]azepin-3-carboxamida**



A una solución en diclorometano (1,0 ml) del compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo 65, se le añadieron trietilamina (9  $\mu\text{l}$ ), dimetil amino piridina (0,6 mg) y cloruro de para-toluenosulfonilo (13 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió una solución al 50 % de ácido trifluoroacético/diclorometano (2 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 16 horas y se agitó. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Chromatorex DNH, acetato de etilo : metanol = 1:0→20:1) para obtener el compuesto del título (12 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,45 (acetato de etilo : metanol = 10:1, sílice DNH);  
 $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,85-2,02, 2,68, 3,23-3,43, 6,23-6,34, 6,44, 7,20-7,25, 7,42, 7,53, 7,55-7,69, 8,21, 8,43-8,52, 9,01, 12,06.

**Ejemplo 67: (4-bromo-2-nitrobenzilideno)propanodioato de dietilo**

Se disolvió 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (n.º de registro CAS: 5551-12-2) (2,0 mg) en anhídrido acético (40 ml) y se le añadieron malonato de dietilo (1,4 g) y carbonato potásico (1,8 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un producto en bruto (3,2 g) que contenía el compuesto del título. El producto producido se usó para la reacción posterior sin purificación.

**Ejemplo 68: 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo**

El producto en bruto (2,8 g) producido en el Ejemplo 67 se disolvió en ácido acético (24 ml). A la mezcla se le añadió polvo de hierro (4,2 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se filtró a través de celite. Al filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizar la solución, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con *tert*-butil metil éter para obtener el compuesto del título (1,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45, 4,45, 7,34-7,41, 7,48-7,56, 8,50, 10,94.

**Ejemplo 69: 7-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo**

5 El compuesto (1,2 g) producido en el Ejemplo 68, un ácido fenilborónico (1,0 g), diacetoxicobre (II) (1,5 g), piridina (4,0 ml) y tamices moleculares de 4 Å se añadieron a diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar los sólidos insolubles y después se diluyó mediante la adición de diclorometano (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida y se retiró por evaporación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30) para obtener el compuesto del título (0,88 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40, 4,41, 6,79-6,82, 7,24-7,25, 7,27-7,29, 7,32-7,38, 7,51-7,66, 8,48.

**Ejemplo 70: 7-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo**

15 El compuesto producido en el Ejemplo 69 (800 mg), *terc*-butilcarbamato (380 mg), carbonato de cesio (2,1 g) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (150 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (30 ml) y se sustituyó con nitrógeno. Después, a la mezcla se le añadió acetato de paladio (19 mg). La mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante tres horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se concentró a presión reducida y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (880 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38, 1,43, 4,39, 6,38, 6,66, 7,22-7,25, 7,45-7,65, 8,50.

**Ejemplo 71: ácido 7-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico**

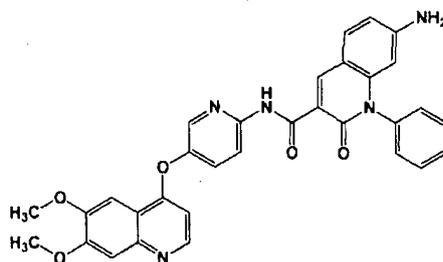
Se usó el compuesto (880 mg) producido en el Ejemplo 70 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 12 para obtener el compuesto del título (650 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,39, 6,96, 7,38-7,45, 7,52-7,72, 8,00-8,05, 8,94, 9,89, 14,24.

**Ejemplo 72: [3-({5-[(6,7-dimetoxiquinolín-4-il)oxi]piridin-2-il}carbamoil)-2-oxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo**

35 Se usaron el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 71 y el compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo 2 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (190 mg) que tenía el siguiente valor de propiedades físicas.

EM (M+H): 660

**Ejemplo 73: 7-amino-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida**



45 Se usó el compuesto (190 mg) producido en el Ejemplo 72 y se sometió al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 25 para obtener el compuesto del título (150 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. (LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 min);

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,05, 4,26, 5,80, 6,46, 6,63, 7,30-7,42, 7,54, 7,54-7,66, 8,23, 8:48-8,50, 8,95, 12,44.

**Ejemplos 73(1) a 73(2)**

50 Se usaron un derivado de quinolina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 2 y el compuesto producido en el Ejemplo 71 y se sometieron al procedimiento que tenía el mismo propósito que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 73 para obtener los compuestos de los siguientes Ejemplos.

**Ejemplo 73(1): 7-amino-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida**

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,78 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,01, 4,23, 5,80, 6,54, 6,62, 7,53-7,67, 7,54-7,67, 8,22, 8,29, 8,54, 8,69, 8,95, 12,50.

**Ejemplo 73(2): 7-amino-2-oxo-1-fenil-N-[5-(4-quinoliniloxi)-2-piridinil]-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida**

(LC-MS/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 min);

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,23, 5,80, 6,55, 6,63, 7,30-7,34, 7,53-7,68, 7,74-7,80, 8,10, 8,23, 8,36, 8,51, 8,69, 8,96, 12,45.

[Ejemplo experimental]

Los ejemplos de experimentos biológicos se describen a continuación. El efecto ventajoso del compuesto de la presente invención se verificó basándose en estos métodos experimentales.

Ejemplo de experimento biológico 1: Medición de la actividad inhibidora de una Axl (ensayo *in vitro*)

Se midió la actividad inhibidora de una enzima Axl utilizando el sistema LanthaScreen (marca comercial registrada) (Invitrogen) según las instrucciones adjuntas. A continuación se muestran los reactivos utilizados.

Solución del tampón de reacción: una solución que contiene 50 mmol/l de HEPES (pH 7,5), se prepararon Brij35 al 0,01 %, 10 mmol/l de MgCl<sub>2</sub> y 1 mmol/l de EGTA utilizando agua purificada. Solución de sustancia de ensayo: se preparó una solución que contenía un compuesto de ensayo de 5 veces la concentración con respecto a la concentración final diluyendo 20 veces una solución de DMSO de compuesto de ensayo de cada concentración con la solución del tampón de reacción. Solución de la enzima: se preparó una solución que contenía 400 ng/ml de la enzima Axl utilizando la solución del tampón de reacción.

Solución del sustrato: se preparó una solución que contenía 45 μmol/l de ATP y 500 nmol/l de fluoresceína-Poly GT (Invitrogen) usando la solución tampón de reacción.

Solución de detección: se preparó una solución que contenía EDTA 20 mM y PY20 4 nM (Invitrogen) utilizando Dilución B (Invitrogen).

Se dispensaron 10 mmol/l de una solución de DMSO del compuesto de ensayo en una placa de 96 pocillos (Nunc), y, además, se preparó una dilución en serie de 3 veces usando DMSO. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para la medición, 5 μl de cada solución de tampón de reacción que contenían DMSO se añadieron a un grupo Blanco y a un grupo de medio, y 5 μl de la solución de la sustancia de ensayo se añadieron al grupo de la sustancia de ensayo, respectivamente. A continuación, 10 μl/pocillo de la solución del tampón de reacción se añadieron al grupo Blanco, y 10 μl/de cada pocillo de la solución de enzima se añadieron al grupo de medio y al grupo del compuesto de ensayo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Tras completar la agitación, 10 μl de cada solución de sustrato se añadieron a cada pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente protegido de la luz durante una hora. Después de la finalización de la reacción, 25 μl de cada solución de detección se añadieron a cada pocillo, y se mantuvieron a temperatura ambiente protegidos de la luz durante 30 min. Tras mantenerse en reposo, se midieron la intensidad de la fluorescencia a 520 nm y 495 nm en el momento de la irradiación con una luz excitante de 340 nm utilizando Analyst GT (Molecular Devices). Se cuantificó la fosforilación del sustrato artificial mediante Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). Se calculó la relación TR-FRET dividiendo la señal de fluorescencia a 520 nm por la señal de fluorescencia a 495 nm para cada pocillo, y se calculó la velocidad de inhibición (%) en el grupo del compuesto de ensayo según la siguiente fórmula matemática.

$$\text{Velocidad de inhibición (\%)} = [1 - (\text{relación TR-FRET del grupo del compuesto de ensayo} - A) / (B - A)] \times 100$$

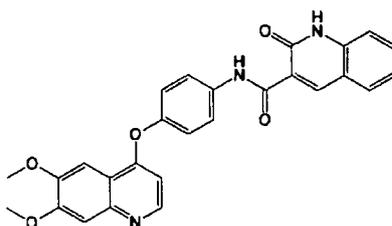
A: valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo Blanco

B: valor promedio de las relaciones TR-FRET del grupo de medio

Se calcularon los valores del 50 % de la velocidad de inhibición (valores de CI50) del compuesto de ensayo a partir de la curva de inhibición basándose en la velocidad de inhibición de los compuestos de ensayo en cada concentración.

Como resultado, en los compuestos de la presente invención, los valores de CI50 de los compuestos de, por ejemplo, los Ejemplos 21, 42, 66, 73, 28 y 36 fueron 0,0015 μM, 0,0035 μM, 0,0015 μM, 0,004 μM, 0,0013 μM y 0,0015 μM, respectivamente.

Por otro lado, como compuesto comparativo, se midió la actividad inhibidora de Axl del compuesto 2 (compuesto comparativo A) de la Bibliografía de patentes 3 que tiene las siguientes estructuras. El valor de CI50 del mismo fue superior a 10 μM.



#### Compuesto comparativo A

- 5 Ejemplo biológico 2: Se llevó a cabo la medición de la velocidad de supresión de la proliferación utilizando la línea de células pro-B de ratón (Ba/F3 Axl) que expresaba de forma estable Axl

Se dispensaron 0,1 mmol/l de una solución de DMSO del compuesto de ensayo en una placa de 96 pocillos, y se preparó una dilución en serie de 3 veces usando DMSO. las soluciones de DMSO de los compuestos de ensayo, que  
 10 tenían diversas concentraciones, se diluyeron adicionalmente 500 veces con un medio RPMI1640 (que contenía HI-FBS al 10 %, penicilina al 1 %) y se preparó una solución diluida del compuesto de ensayo que tenía una concentración de 500 veces con respecto a la concentración final. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para la medición (BD Biosciences), se añadieron 50 µl de un medio RPMI al grupo Blanco, se añadieron 50 µl de un medio RPMI que contenía DMSO al 0,2 % al grupo de medio, y se añadieron 50 µl de la solución diluida del compuesto de  
 15 ensayo al grupo del compuesto de ensayo, respectivamente. Ba/F3 Axl se diluyó con un medio para tener una densidad de  $2 \times 10^5$  células/ml para preparar una suspensión celular. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para la medición, se añadieron 50 µl a cada uno del medio RPMI al grupo Blanco, y 50 µl a cada uno de la suspensión celular al grupo de medio y al grupo del compuesto de ensayo, respectivamente, y los grupos se mantuvieron a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 % durante 48 horas. Tras mantenerse en reposo, se midieron las unidades luminosas relativas (URL) utilizando  
 20 CELLTITER-GLO (marca comercial registrada) ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR LUMINISCENTE (Promega). La medición se realizó de acuerdo con la instrucción adjunta. A cada pocillo, se añadieron 100 µl de solución emisora de luz. La placa se agitó a temperatura ambiente durante 3 min y a continuación se mantuvo a temperatura ambiente protegida de la luz durante 10 min, y se midieron las URL utilizando el lector de microplacas (SpectraMax M5e, Molecular Devices). Se calcularon respectivamente los valores promedio de URL del grupo Blanco y el grupo de medio  
 25 y se calculó la velocidad de supresión de la proliferación del grupo del compuesto de ensayo.

$$\text{Velocidad de supresión de la proliferación (\%)} = \{1 - (\text{URL del grupo del compuesto de ensayo} - A) / (B - A)\} \times 100$$

A: valor promedio de URL del grupo Blanco

30 B: valor promedio de URL del grupo de medio

Se calculó un valor del 50 % de la velocidad de inhibición (valor de la CI50) del compuesto de ensayo a partir de la curva de inhibición basándose en la velocidad de inhibición en cada concentración del compuesto de ensayo.

- 35 Como resultado, en los compuestos de la presente invención, los valores de CI50 de los compuestos de, por ejemplo, Los Ejemplos 21, 42, 66, 73, 28 y 36 fueron 0,00096 µM, 0,0042 µM, 0,0057 µM, 0,00076 µM, 0,00099 µM y 0,00047 µM, respectivamente.

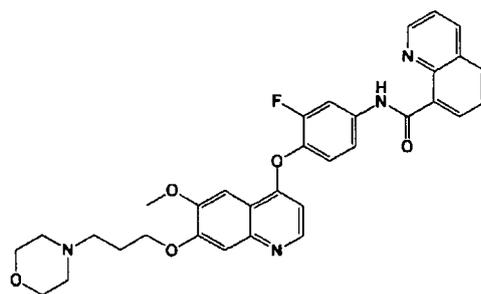
Por otro lado, el valor de CI50 del compuesto comparativo A fue > 10 µM.

40

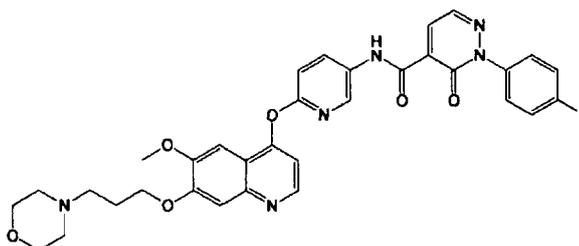
Ejemplo biológico 3: Evaluación de la selectividad de la quinasa (ensayo *in vitro*)

De forma similar al Ejemplo biológico 1, se midieron los valores de tasa de inhibición del 50 % (valor de CI50) con respecto a la quinasa KDR del compuesto de ensayo. La actividad inhibidora selectiva de Axl del compuesto de prueba  
 45 con respecto a la quinasa KDR se calculó en función de la relación mencionada anteriormente entre los valores de CI50. Los valores calculados se muestran en la siguiente Tabla 1. Como compuestos de ensayo, para los compuestos de la presente invención, se usaron los compuestos de los Ejemplos 21, 42, 66 y 28 y, para los compuestos comparativos, se usaron el compuesto del Ejemplo 74 (Compuesto comparativo B) y el compuesto del Ejemplo 92 (Compuesto comparativo C) descritos en la Bibliografía de patentes 5, que tienen la siguiente estructura.

50



Compuesto de comparación B



Compuesto de comparación C

[Tabla 1]

	KDR [CI50] / Axl [CI50]
Ejemplo 21	aproximadamente 149 veces
Ejemplo 42	aproximadamente 2857 veces
Ejemplo 66	aproximadamente 1401 veces
Ejemplo 28	aproximadamente 294 veces
Compuesto comparativo B	aproximadamente 0,2 veces
Compuesto comparativo C	aproximadamente 28 veces

- 5 Los resultados mostraron que el compuesto de la presente invención tenía un efecto de inhibición selectiva de Axl sobre KDR en comparación con los compuestos comparativos. KDR es una quinasa, denominada también receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (Receptor 2 del VEGF). Se sabe que la inhibición de KDR puede producir un efecto secundario de aumentar la tensión arterial (Hypertension, vol. 39, págs. 1095-1100, 2002). Por lo tanto, se sugirió que los compuestos de la presente invención eran compuestos excelentes capaces de evitar el efecto
- 10 secundario, que era un problema en compuestos comparativos, por ejemplo, hipertensión.

Ejemplo biológico 4: Medición de la actividad inhibidora de la enzima metabolizante de fármacos (efecto de inhibición de CYP2C8)

- 15 La reacción se realizó en una placa de 384 pocillos. Como sustancia control positiva (CYP2C8: quercetina), se preparó una solución, que se había ajustado DMSO para tener una concentración 300 veces mayor que la concentración final (CYP2C8: 22.5 y 225  $\mu\text{mol/l}$ ) y se había diluido 75 veces con agua purificada que contenía acetonitrilo al 2,7 %, (CYP2C8: 0,3 y 3  $\mu\text{mol/l}$ ). Se prepararon los compuestos de ensayo para tener una concentración de 0,3 y 3  $\mu\text{mol/l}$  con
- 20 DMSO, y a continuación se diluyeron 75 veces con agua purificada que contenía acetonitrilo al 2,7 % para tener 4 y 40  $\mu\text{mol/l}$ . Después, se preparó una mezcla de solución de reacción mediante la adición de un tampón de fosfato de potasio (pH 7,4), cloruro de magnesio (5  $\text{mol/l}$ ), sustrato (CYP2C8: Luciferina-ME, 150  $\mu\text{mol/l}$ ), y microsomas hepáticos CYP2C8 expresados en E. coli (Cypex, 30  $\text{pmol/l}$ ) (los valores numéricos son concentraciones finales). La reacción se
- 25 inició mediante la adición de 8  $\mu\text{l}$  de esta mezcla de reacción, 4  $\mu\text{l}$  de cada uno del compuesto de ensayo y la solución de control positivo que se habían preparado como se ha descrito anteriormente, y 4  $\mu\text{l}$  de una solución del sistema de producción de NADPH (NADP 5,2 mM, glucosa-6-fosfato 13,2 mM, 1,6 U/ ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y se realizó la incubación a 37 °C durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 16  $\mu\text{l}$  de solución de luciferasa para detener la reacción y para permitir a la luciferina emitir luz, y se midió la intensidad de la luminiscencia de la solución de reacción. La velocidad de inhibición es una velocidad de reducción (velocidad de inhibición) de la intensidad de la
- 30 luminiscencia cuando se compara con el control en que la reacción se realizó mediante la adición de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo. Se calculó la velocidad de inhibición a partir de la siguiente fórmula matemática.

$$\text{Velocidad de inhibición (\%)} = 100 - \left\{ \frac{\text{intensidad de la luminiscencia del compuesto de ensayo} - \text{intensidad de la luminiscencia de fondo}}{\text{intensidad de la luminiscencia del control} - \text{intensidad de la luminiscencia de fondo}} \times 100 \right\}$$

35

5 Se definió el valor de la CI50 para ser < 1 µM cuando la velocidad de inhibición a 1 µmol/l no fue menor del 50 %; y > 10 µM cuando la velocidad de inhibición a 10 µmol/l no fue más del 50 %. Se calculó el intervalo entre el intervalo anteriormente mencionado (no más del 50 % en 1 µmol/l y no menos del 50 % en 10 µmol/l) utilizando la siguiente fórmula matemática:

$$CI50 = (50-b) / a$$

10 en la que a y b la pendiente e interceptan la línea de regresión lineal:  $y = ax + b$  que pasa a través de los dos puntos: la concentración y la velocidad de inhibición a 1 µmol/l y la concentración y la velocidad de inhibición a 10 µmol/l.

Se midió el valor de la CI50 del compuesto de la presente invención usando el método de medición descrito anteriormente.

15 Como resultado, los valores de CI50 de CYP2C8 fueron >10 µM en los compuestos de, por ejemplo, los Ejemplos 21 y 42 de la presente invención. Por lo tanto, se demostró que el compuesto de la presente invención tenía menos efecto de inhibición de CYP.

20 [Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación 1

25 Los componentes indicados a continuación se mezclaron mediante un método normalizado, seguido por preparación de la mezcla en comprimidos para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg de principio activo.

N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4 - isoquinolinacarboxamida	100 g
carboximetilcelulosa de calcio (disgregante)	20 g
estearato de magnesio (lubricante)	10 g
celulosa microcristalina	870 g

Ejemplo de formulación 2

30 Los componentes indicados a continuación se mezclaron con un método normalizado, se filtraron a través de un filtro de eliminación de polvo, se introdujeron en ampollas de forma que cada ampolla contenía 5 ml y se esterilizaron térmicamente en un autoclave para obtener 10.000 ampollas, conteniendo cada una 20 mg de principio activo.

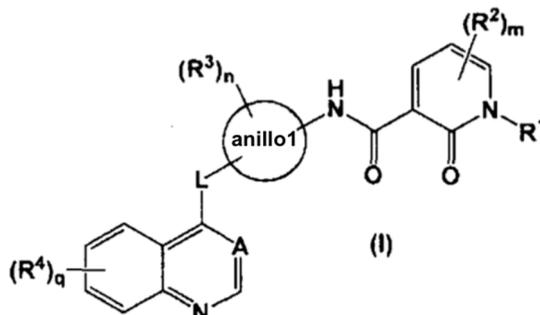
N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4 - isoquinolinacarboxamida	200 g
manitol	20 g
agua destilada	50 l

35 **[Aplicabilidad industrial]**

Un compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad inhibidora de Axl y, por tanto, es útil para el tratamiento del cáncer, enfermedades renales, enfermedades del sistema inmunitario, y enfermedades del sistema circulatorio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I)



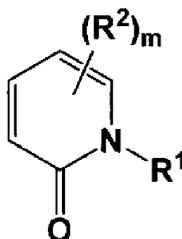
5

en la que

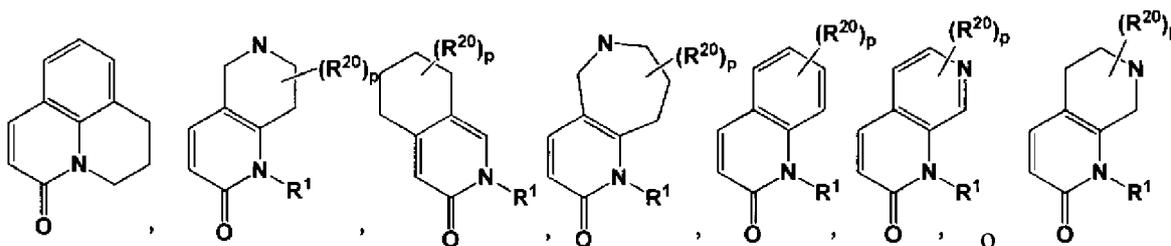
10 R<sup>1</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>11</sup>, (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>12</sup>, o (3) un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>13</sup>, donde cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R<sup>1</sup> es un grupo alquilo ramificado, los grupos alquilo C1-3 ramificados desde el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo de carbono C3-7 saturado;

15

el anillo representado por la siguiente fórmula:



es un anillo representado por la siguiente fórmula:



20

25 en donde p representa un número entero de 0 a 3, cuando p es dos o más, una pluralidad de R<sup>20</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí, y un átomo de nitrógeno representa -NH- cuando R<sup>20</sup> no está sustituido con el átomo de nitrógeno, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente;

R<sup>3</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4 o (4) un grupo -OR<sup>31</sup>;

R<sup>4</sup> representa (1) un grupo alcoxi C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4, (3) un grupo -OR<sup>41</sup>, (4) un grupo alquilo C1-4, (5) un grupo alquenoiloxi C2-4 o (6) un grupo alquinoxiloxi C2-4;

30

R<sup>11</sup> representa (1) un grupo -OR<sup>101</sup>, (2) un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>102</sup>, (3) un grupo NR<sup>103</sup>R<sup>104</sup> o (4) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R<sup>12</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3) un átomo de halógeno;

R<sup>13</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3) un átomo de halógeno;

35

R<sup>101</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;

R<sup>102</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;

cada uno de R<sup>103</sup> y R<sup>104</sup> representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;

- R<sup>20</sup> representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo oxo, (5) un grupo -OR<sup>201</sup>, (6) un grupo COOR<sup>205</sup>, (7) un grupo NR<sup>206</sup>R<sup>207</sup> o (8) un grupo COR<sup>208</sup>, donde cuando dos R<sup>20</sup> representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los R<sup>20</sup> juntos pueden formar un anillo de carbono saturado C3-7;
- 5 R<sup>201</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;  
R<sup>205</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;  
cada uno de R<sup>206</sup> y R<sup>207</sup> representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;  
R<sup>208</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo alqueno C2-4 o (4) un grupo alquino C2-4;
- 10 R<sup>31</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;  
R<sup>41</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-8 sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b) NR<sup>401</sup>R<sup>402</sup>, (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>403</sup>, (3) un grupo alqueno C2-8 sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b) NR<sup>401</sup>R<sup>402</sup>, (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>403</sup>, (3) un grupo alqueno C2-8 sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un grupo alquilo C1-4, (ii) un grupo haloalquilo C1-4 y (iii) un átomo de halógeno, (b) NR<sup>401</sup>R<sup>402</sup>, (c) un grupo hidroxilo y (d) un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>403</sup>;
- 15 cada uno de R<sup>401</sup> y R<sup>402</sup> representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;  
R<sup>403</sup> representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4;  
A representa (1) CH o (2) un átomo de nitrógeno;
- 20 L representa (1) -O-, (2) -NH-, (3) -C(O)-, (4) -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, (5) -S-, (6) -S(O)- o (7) -S(O)<sub>2</sub>-;  
cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representa independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo o (5) NH<sub>2</sub>;
- 25 el anillo 1 representa un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> o R<sup>20</sup>, cuando son una pluralidad de grupos, pueden ser iguales o diferentes entre sí;
- 30 n representa un número entero de 0 a 3;  
q representa un número entero de 0 a 4;
- cuando n es dos o más, una pluralidad de R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí;  
cuando q es dos o más, una pluralidad de R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí;
- 35 una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo,  
en donde dicho profármaco se selecciona entre compuestos en los que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o boratado, cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) tienen un grupo hidroxilo, y los compuestos en los que el grupo carboxilo en los compuestos representados por la fórmula general (I) está esterificado o amidado.
- 40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo 1 es benceno o piridina.
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde L es (1) -O-, (2) -NH- o (3) -C(O)-.
- 45 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es
- (2) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-3,8-dioxo-2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4-isoquinolincarboxamida,
- 50 (3) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirido[3,2-c]azepin-3-carboxamida,
- (4) 7-amino-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolincarboxamida,
- (5) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida, o
- (6) 7-(2-butinoil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridin-3-carboxamida.
- 55 5. Un compuesto seleccionado entre
- (1) 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,
- 60 (2) 5-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,
- (3) 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)oxi]-2-piridinil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,
- (4) N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida, trifluoroacetato de (5) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,
- 65 (6) 5-acetil-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,
- (7) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,

- (8) 5-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (9) N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (10) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 5 (11) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-5-yodo-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (12) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (13) 6-[(2-butinoilamino)metil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 10 (14) 5-[3-(2-butinoilamino)propil]-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (15) N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (16) {[3-bromo-5-[(5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-2-piridinil]metil}imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo),  
 15 (17) 6-(aminometil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,  
 (18) {3-[5-[(5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinil]-2-propin-1-il}carbamato de 2-metil-2-propanilo,  
 (19) {3-[5-[(5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil]carbamoil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinil]propil}carbamato de 2-metil-2-propanilo,  
 20 (20) 5-(3-aminopropil)-N-{5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolinil)oxi]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida,

una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo,  
 en donde dicho profármaco se selecciona entre compuestos en los que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado,  
 25 fosforilado o boratado, cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) tienen un grupo hidroxilo, y los compuestos en los que el grupo carboxilo en los compuestos representados por la fórmula general (I) está esterificado o amidado.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) como se ha  
 30 definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo,  
 en donde dicho profármaco se selecciona entre compuestos en los que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado,  
 fosforilado o boratado, cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) tienen un grupo hidroxilo, y los  
 compuestos en los que el grupo carboxilo en los compuestos representados por la fórmula general (I) está esterificado  
 35 o amidado.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un método para prevenir y/o tratar  
 una enfermedad relacionada con Axl seleccionada entre cáncer, enfermedades renales, enfermedades del sistema  
 40 inmunitario y enfermedades del sistema circulatorio.

8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer se selecciona  
 entre leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica,  
 mieloma múltiple, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de  
 45 intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata,  
 cáncer de estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma,  
 cáncer de cabeza y cuello y sarcoma.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente supresor de la metástasis para  
 50 células cancerosas.

10. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un  
 solvato del mismo, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo, para su uso en un método para prevenir y/o  
 tratar una enfermedad relacionada con Axl seleccionada entre cáncer, enfermedades renales, enfermedades del  
 sistema inmunitario y enfermedades del sistema circulatorio,  
 55 en donde dicho profármaco se selecciona entre compuestos en los que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado,  
 fosforilado o boratado, cuando los compuestos representados por la fórmula general (I) tienen un grupo hidroxilo, y los  
 compuestos en los que el grupo carboxilo en los compuestos representados por la fórmula general (I) está esterificado  
 o amidado.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona entre leucemia  
 60 mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple,  
 melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de intestino grueso,  
 carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de  
 estómago, cáncer de hígado, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfoma, cáncer de  
 65 cabeza y cuello y sarcoma.