

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTO DE QUINOLONA Y COMPOSICION FARMACEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-000239- -00009-0000 Fecha: 2013-07-18 16:31:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 157	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5  No. 13-170797- -00000-0000 Fecha: 2013-07-18 16:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 157
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite	
☐	Conversión	☒
☒	Patente de Invención	☐
☐	Patente de Modelo de Utilidad	Fusión
☐	Registro de Diseño Industrial	
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2.	Datos del solicitante	
	Persona Natural	☐
	Persona Jurídica	☒
	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
	Nombre o denominación / Nombre o razón social completa	
	Nombre representante legal	
	Tipo de empresa	Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐
	Documento de identificación:	☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____
	Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular
	Japón	9, Kanda-Tsukasamachi-2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japón
	Dirección electrónica	No. Fax
	clientes@cavelier.com	2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3.	Datos del apoderado:	
	Apellidos y Nombre	Documento de identificación
	De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344
		Tarjeta profesional
		T.P.A. 23.555
	Dirección y domicilio	Ciudad
	Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá
	Dirección electrónica	No. Fax
	cavelier@cavelier.com	2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11
	En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general	

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente_____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 10.000.239

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente_____

De: _____

A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-0068428

Comprobante de Pago No 13-0067657

Fecha: 2013/07/10

Fecha: 2012/07/09

6.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$30.000.

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

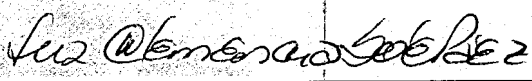
7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquéen

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.000.239 .. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio de la Resolución No. 35268 notificado por fijación en lista del 11 de junio de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 04 de enero de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 06 de junio de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.000.239

COMPUESTO DE QUINOLONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se relaciona con un compuesto de quinolona y una composición farmacéutica.

TÉCNICA ANTECEDENTE

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, crónica que generalmente se desarrolla después de la madurez. Los síntomas iniciales incluyen temblor de reposo unilateral, acinesia y rigidez. Los temblores, acinesia, y rigidez son denominados como los tres mayores signos de la enfermedad de Parkinson, y cada uno de ellos se origina por la muerte selectiva
15 de las neuronas dopaminérgicas proyectadas desde la sustancia negra al cuerpo estriado. Todavía no se conoce la etiología de la enfermedad; sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que un sistema que genera energía deteriorado, acompañado por la función mitocondrial anormal de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales desencadena el trastorno neurodegenerativo de la enfermedad. Se
20 ha asumido la disfunción mitocondrial por originar posteriormente agresión oxidativa y falla de homeostasis de calcio, que resulta por lo tanto en neurodegeneración (Ann.N.Y.Acad.Sci.991: 111-119(2003)).

Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson son rigurosamente
25 clasificados en el manejo médico (medicación) y manejo quirúrgico (operación estereotáctica). De esto, la medicación es una terapia establecida y considerada como un tratamiento básico. En la medicación, se utiliza un agente terapéutico

sintomático para compensar la función neuronal dopaminérgica nigroestriatal desnaturalizada por la enfermedad de Parkinson. La L-dopa exhibe los efectos terapéuticos más notables. Se dice que ningún agente excede la efectividad de L-dopa. En la actualidad, se utiliza L-dopa junto con un inhibidor de dopa 5 descarboxilasa para prevenir el metabolismo de la misma en la periferia, y se han obtenido los efectos clínicos deseados.

Sin embargo, una desventaja del tratamiento con L-dopa es que después de varios años de uso, la disminución de la durabilidad y estabilidad de la eficacia 10 de los fármacos resulta en la recurrencia de trastornos de movimiento tales como discinesia y fluctuación diaria. Más aún, los efectos digestivos colaterales tales como náusea y vómito provocado por la liberación en exceso de dopamina, problemas de órganos circulatorios tales como hipotensión ortostática, taquicardia y arritmia, y manifestaciones neurológicas tales como alucinaciones, 15 delirios y distracciones han sido causa de preocupación.

Así, con el fin de disminuir la dosificación de preparación de L-dopa y reduciendo por lo tanto los efectos colaterales, se emplean terapias de 20 multifármaco, en las cuales se utilizan los agonistas de receptor de dopamina, inhibidores de enzima de metabolismo de dopamina, liberador de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales y similares en combinación. Tales avances terapéuticos mejoran notablemente los pronósticos; aún ahora, sin embargo, no existe cura fundamental para la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Se debe tomar la medicación por el resto de la vida del 25 paciente, y los inconvenientes anteriormente mencionados – disminuyen la eficacia durante administración a largo plazo, los efectos colaterales, y la progresión de la enfermedad no controlable – puede resultar de la monoterapia L-

dopa. En adición, es difícil esperar efectos dramáticos, aún durante el empleo de terapias de multifármaco.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La presente invención ayuda a proporcionar un compuesto novedoso que tiene un efecto de mejora funcional y supresión de la disfunción neurológica al inhibir la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o proteger las neuronas de dopamina de la etiología de la enfermedad, prolongando por lo tanto el periodo antes de que inicie la primera administración de L-dopa.

10

Los actuales inventores llevan a cabo búsqueda exhaustiva para alcanzar el objeto mencionado anteriormente, y como un resultado, ellos tienen éxito en producir un compuesto representado por la siguiente Fórmula General (1), que comprende proteger y mejorar la actividad funcional mitocondrial, y proteger y reparar la actividad de la neurona. La presente invención se ha logrado con base en los anteriores hallazgos.

15

●

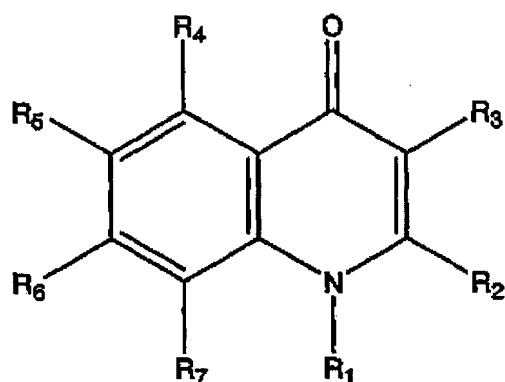
La presente invención proporciona un compuesto quinolona, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, un uso de dicho compuesto, un método para tratar o prevenir un trastorno, y un proceso para producir dicho compuesto, como se describe en el Ítem 1 a 11 adelante.

20

Ítem 1. Un compuesto de quinolona representado por la Fórmula General

25

(1)



(1)

o una sal del mismo,

5 en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior cicloalquilo C_{3-8} , o un grupo alcoxi inferior alquilo inferior;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alquilo inferior sustituido por halógeno;

10

R_3 representa un grupo fenilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, cada uno de los grupos se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de los siguientes (1) a (16) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el anterior R_3 :

15

(1) grupos alquilo inferiores,

(2) grupos alcoxi inferiores,

(3) grupos alcoxi inferiores sustituidos por halógeno,

(4) un grupo fenoxi,

20

(5) grupos alquiltio inferiores,

(6) un grupo hidroxilo,

(7) grupos alquilo inferiores alcoxi.

(8) átomos de halógeno,

(9) grupos alcanoilo inferiores,

(10) grupos alcanoilcarbonilo inferiores,

(11) grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores,

(12) grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores,

(13) grupos alcoxi inferiores cicloalquilo C₃₋₈,

(14) grupos pirrolidinil carbonilo,

(15) grupos morfolinil carbonilo, y

(16) un grupo carboxilo;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y R₇ representa uno cualquiera de

los grupos (1) a (15) adelante:

(1) un grupo hidroxil,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alcoxi inferior,

(4) un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno,

(5) un grupo hidroxialcoxi inferior,

(6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,

(7) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores alquilo inferiores, y grupos cicloalquilo C₃₋₈ inferiores,

(8) un grupo aminoalcoxi inferior opcionalmente sustituido en el grupo amino con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo

inferiores, grupos alcanoilo inferiores, grupos alquilsulfonilo inferiores, y grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores,

(9) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₈,

(10) un grupo alcoxi inferior cicloalquilo C₃₋₈,

5 (11) un grupo tetrahydrofuril alcoxi inferior ,

(12) un grupo alquiltio inferior,

(13) un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de grupos morfolinilo, grupos pirrolidinilo, grupos furilo, grupos tienilo, y grupos benzotienilo,

(14) un grupo alcoxi inferior fenilalcoxi inferior, y

10 (15) un grupo pirrolidinil carbonilo.

Ítem 2. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 1,

15 en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₃ representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los grupos se
20 sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste de los siguientes(1), (2), (6), y (8) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el anterior R₃:

(1) grupos alquilo inferiores,

25 (2) grupos alcoxi inferiores,

(6) un grupo hidroxilo, y

(8) átomos de halógeno;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

R₇ representa uno cualquiera de los grupos (3), (4), y (7) adelante:

5

(3) un grupo alcoxi inferior,

(4) un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno, y

(7) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo inferiores.

10

Ítem 3. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 2 seleccionado del grupo que consiste de:

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

15 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,

3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,

20 5-fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,

25 5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona, y

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4, 4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona.

Ítem 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 1 como un ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

Ítem 5. Un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función de las mitocondrias, que comprende como un ingrediente activo un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 1.

10

Ítem 6. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el ítem 5, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad priónica, degeneración corticobasal, enfermedad de cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreatetosis paroxística, temblor hereditario, mioclonía hereditaria, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación muscular por distonía, atetosis, tortícolis espasmódico, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espinocerebelosa, atrofia cortical cerebral, atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia

15

20

25

cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva espinal, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria, 5 siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walquer, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionada del grupo que consiste de infarto cerebral y hemorragia cerebral.

10

Ítem 7. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el ítem 5, en donde la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona del grupo que consiste de lesión de médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación, y enfermedades desmielinizantes 15 seleccionados del grupo que consiste de esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda, mileitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

20

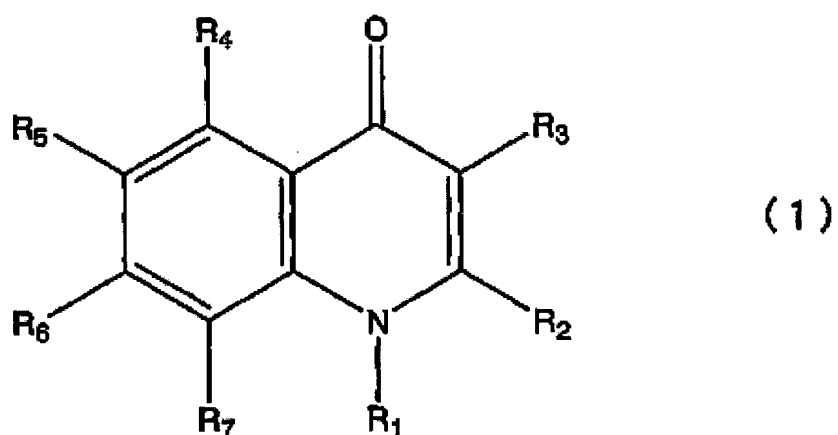
Ítem 8. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el ítem 5, en donde la enfermedad inducida por deterioro de la función de las mitocondrias se selecciona del grupo que consiste de síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome mixto de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, 25 demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debido a variantes hereditarias del citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia,

mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil fatal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármaco, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mezclado, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión superpuesta y falla renal aguda.

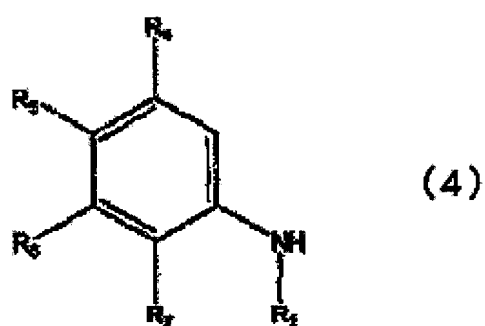
Ítem 9. Uso de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 1 como un fármaco.

Ítem 10. Un método para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función de las mitocondrias, que comprende administrar un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el ítem 1 a un humano o un animal.

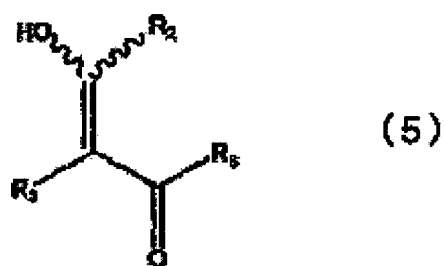
Ítem 11. Un proceso para producir un compuesto de quinolona de Fórmula General (1)



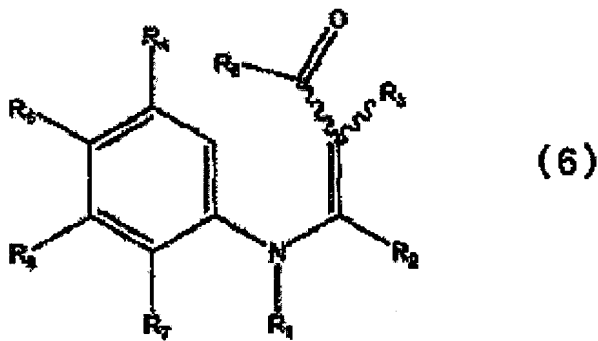
o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se definen cada uno anteriormente en el ítem 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto
5 representado por la Fórmula General (4)



en donde R₁, R₄, R₅, R₆ y R₇ se definen cada uno anteriormente en el ítem
10 1, con un compuesto representado por la Fórmula General (5)



en donde R_2 y R_3 se definen cada uno anteriormente en el ítem 1, y R_8 representa un grupo alcoxi inferior, dando por lo tanto un compuesto intermedio representado por la Fórmula General (6)



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 se definen cada uno anteriormente; y someter el compuesto resultante a una reacción de ciclización.

Ejemplos específicos de los grupos en la Fórmula General (1) son como sigue.

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

Ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-8} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc. Ejemplos de grupos alquilo inferiores cicloalquilo C_{3-8} incluyen los grupos alquilo inferiores sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo cicloalquilo C_{3-8} descrito anteriormente.

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

5

Ejemplos de los grupos alcoxi inferiores alquilo inferiores incluyen los grupos alquilo inferiores sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo alcoxi inferior descrito anteriormente.

10

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

15

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

20

25

Ejemplos de los grupos alcoxi inferiores sustituidos por halógeno incluyen los grupos alcoxi inferiores sustituidos con uno a siete átomos de halógeno, preferiblemente uno a tres átomos de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-

trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc.

Ejemplos de los grupos alquiltio inferiores incluyen grupos alquitio en donde el grupo funcional alquilo es el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente. Ejemplos de los grupos alquilo inferiores alcoxi incluyen los grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo hidroxil.

Ejemplos de los grupos alcanilo inferiores incluyen grupos alcanilo C_{1-6} (preferiblemente C_{1-4}) rectos o ramificados tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo, hexanoilo, etc.

Ejemplos de los grupos alcanilcarbonilo inferiores incluyen grupos alcóxicarbonilo en donde el grupo funcional alcoxi es el grupo alcoxi inferior mencionado anteriormente. Ejemplos de los grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores incluyen grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos inferiores alquilo mencionados anteriormente.

Ejemplos de los grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores incluyen grupos carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos inferiores alquilo mencionados anteriormente.

Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ inferiores incluyen los grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo cicloalquilo C₃₋₈ descrito anteriormente. Ejemplos de grupos hidroxialcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo hidroxil.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior alcoxi inferior incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo alcoxi inferior descrito anteriormente.

Ejemplos de los grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores alquilo inferiores, y grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste de los grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente, los grupos alcoxi inferiores alquilo inferiores mencionados anteriormente, y los grupos cicloalquilo C₃₋₈ inferiores mencionados anteriormente.

Ejemplos de los grupos alquilsulfonilo inferiores incluyen alquil sulfonil grupos en donde el grupo funcional alquilo es el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente.

Ejemplos de los grupos amino alcoxi inferiores opcionalmente sustituidos en un grupo amino con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo inferiores, grupos alcanoilo inferiores, grupos alquilsulfonilo inferiores, y grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores que incluyen los grupos alcoxi inferiores sustituidos con uno a

tres (preferiblemente un) grupo amino. Aquí, el grupo amino alcoxi inferior se sustituye opcionalmente en un grupo amino con uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste de los grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente, los grupos alcanilo inferiores mencionados anteriormente, los grupos alquilsulfonilo inferiores mencionados anteriormente, grupos carbamilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-8} incluyen grupos en los que se unen el grupo cicloalquilo C_{3-8} y un átomo de oxígeno.

10 Ejemplos de grupos tetrahydrofuril alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo tetrahydrofurilo. Ejemplos de los grupos alquiltio inferiores incluyen grupos alquiltio en donde el grupo funcional alquilo es el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente.

15 Ejemplos de grupos fenil alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo fenilo.

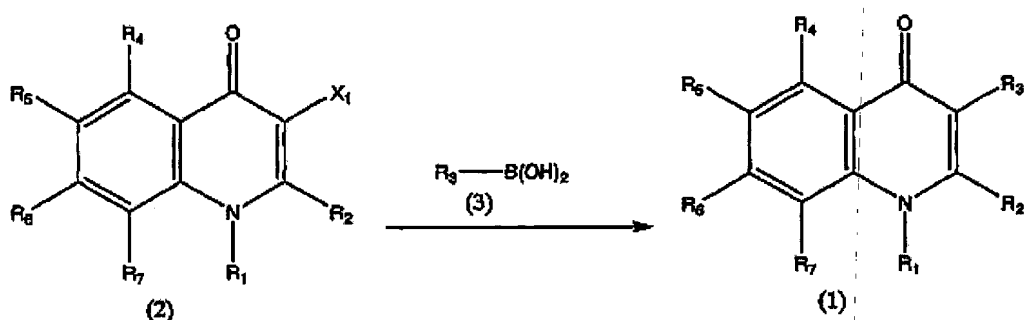
20 Ejemplos de grupos fenil alcoxi inferior alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres grupos fenil alcoxi inferior (preferiblemente uno) descrito anteriormente. El proceso para producir el compuesto de la invención se describe adelante en detalle.

25 El compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1) (aquí adelante también denominado como Compuesto (I)) se puede producir por varios

métodos; por ejemplo, mediante un método de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 1 o 2.

Esquema de Reacción I

5



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definió anteriormente, y X_1 representa un átomo de halógeno. Ejemplos de átomos de halógeno representados por X_1 incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

10

Grupos salientes preferidos en la reacción incluyen halógeno. Entre estos, el yodo se prefiere particularmente.

15

Se puede preparar el compuesto (1) al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula General (2) y el compuesto de Fórmula General (3) en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente, en la presencia o ausencia de un compuesto básico, en la presencia de un catalizador de paladio.

20

Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes basados en alcohol inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; disolventes

basados en cetona tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

5

Los compuestos de paladio utilizados en la reacción no se limitan particularmente, sino que incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tetravalente tales como tetrahidrato hexacloropaladiato de sodio (IV) y hexacloropaladiato de potasio (IV); catalizadores de paladio divalente tales como
10 cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetraamina paladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
15 dicloropaladio (II)-diclorometano; catalizadores de paladio cerovalentes tales como tris(dibencilideneacetona) 2 paladio (0), complejo de tris(dibencilideneacetona) 2 paladio (0) cloroformo, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), etc. Estos compuestos de paladio se utilizan solos o en combinación con dos o más.

20

En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no se limita particularmente, pero si típicamente en el rango de 0.000001 a 20 moles en términos de paladio con relación a 1 mol de Compuesto (2). La cantidad del catalizador de paladio está preferiblemente en el rango de 0.0001 a 5 moles en términos de paladio con relación 1 mol del Compuesto (2).

25

Esta reacción ventajosamente continúa en la presencia de un ligando adecuado. Ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen, por ejemplo,

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil(BINAP), tri-o-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS). Estos ligandos se utilizan solos o en combinación con dos o más.

5

No se limita particularmente la proporción del catalizador de paladio y ligando. La cantidad del ligando es aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 moles por mol del catalizador de paladio, y preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 moles por mol del catalizador de paladio.

10

Se pueden utilizar varias bases inorgánicas y orgánicas conocidas como compuestos básicos.

15

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

20

25

Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio, y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-

etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), etc.

5 Se pueden utilizar tales compuestos básicos solos o en combinación con dos o más. Compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio.

10 Se utiliza usualmente un compuesto básico 0.5 a 10 moles por mol de Compuesto (2), y preferiblemente 0.5 a 6 moles por mol de Compuesto (2).

Se utiliza usualmente el compuesto (3) en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de Compuesto (2), y preferiblemente
15 aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (2).

La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

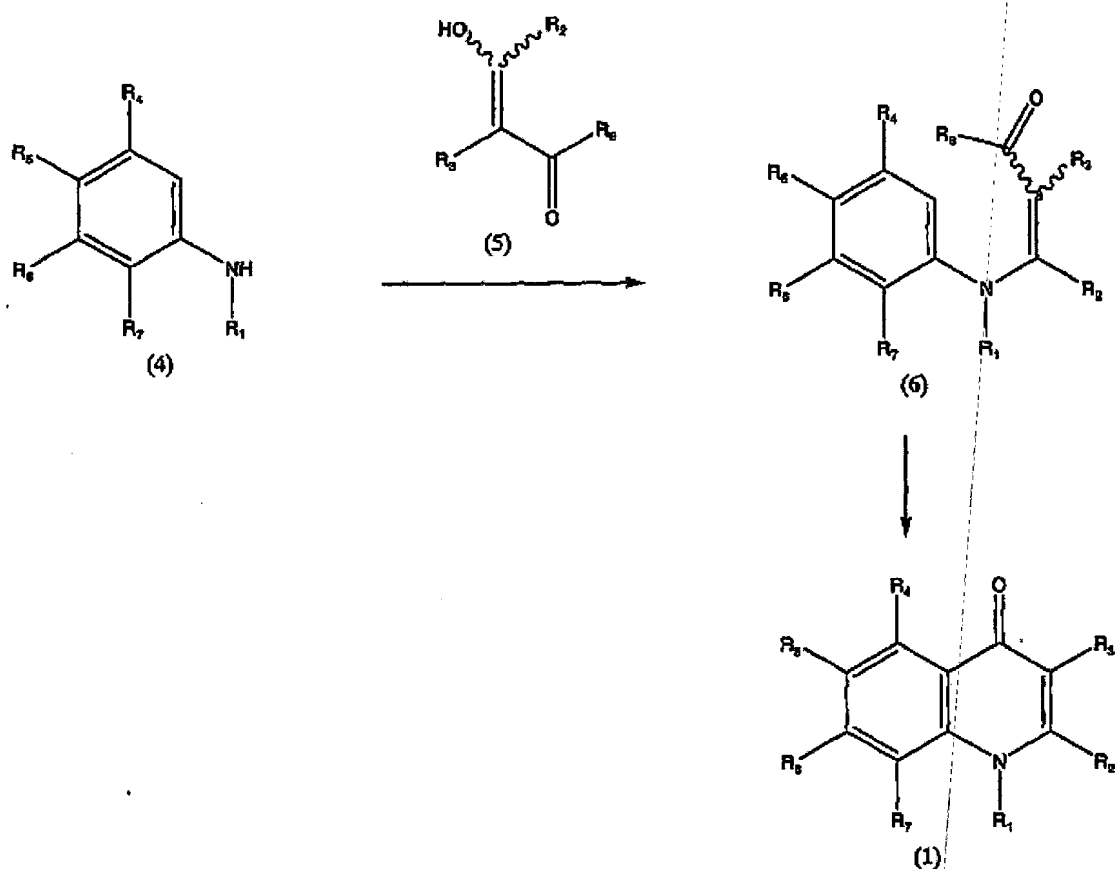
20 La reacción continúa usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. También se logra la reacción al calentar a 100 a 200° C durante 5 minutos a 1 hora utilizando un reactor de microondas.

25

El compuesto representado por la Fórmula General (3), que se utiliza como un material de partida en el Esquema de Reacción 1 es un compuesto conocido

fácilmente disponible. El compuesto representado por la Fórmula General (2) incluye un compuesto novedoso, y el compuesto se produce de acuerdo con el Esquema de Reacción 6 mostrado adelante.

5 Esquema de Reacción 2



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

10

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

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (4) y (5) se hacen reaccionar en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente, en la presencia o ausencia de un ácido catalizador, dando por lo tanto un compuesto

15

intermedio representado por la Fórmula General (6). Luego, el compuesto resultante se ciciza para producir el compuesto representado por la Fórmula General (1).

5 Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes basados en alcohol inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; y
10 disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

Se pueden utilizar varias clases de catalizadores ácidos conocidos, que
15 incluye ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, trifluoruro de boro, intercambiadores de ión acídicos, etc. Estos catalizadores ácidos se pueden utilizar solos o en combinación con dos o más.

20 Entre tales ácidos, los intercambiadores de ión acídicos se utilizan preferiblemente. Ejemplos de intercambiadores de ión acídicos incluyen intercambiadores de catión poliméricos disponibles en el mercado tal como Lewatit S100, Zeo-karb 225, Dowex 50, Amberlite IR120, o Amberlyst 15 y como polímeros de ácido estireno sulfónico; Lewatit PN, Zeo-karb 215 o 315, y como
25 condensados de ácido polisulfónico; Lewatit CNO, Duolite CS100, y como resinas de ácido m-fenólico carboxílico; o Permutit C, Zeo-karb 226 o Amberlite IRC 50, y como poliacrilatos. De estos, se prefiere particularmente Amberlyst 15.

Se utiliza usualmente un catalizador de óxido en una cantidad de 0.0001 a 100 moles por mol de Compuesto (4), y preferiblemente 0.5 a 6 moles por mol de Compuesto (4).

5

En el Esquema de Reacción 2, el Compuesto (5) se utiliza usualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de Compuesto (4), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (4). La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

10

La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C. Durante la reacción, remoción azeotrópica de agua se conduce hasta que se completa la generación de agua de reacción. La reacción se finaliza usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

15

El proceso para producir el compuesto de Fórmula General (1) por vía de una reacción de ciclización del intermedio compuesto representado por la Fórmula General (6) se puede emplear al calentar el compuesto en un disolvente tal como difenil éter, o al calentar el compuesto en la ausencia de un disolvente. La reacción se conduce a 150 a 300° C durante 5 minutos a 2 horas.

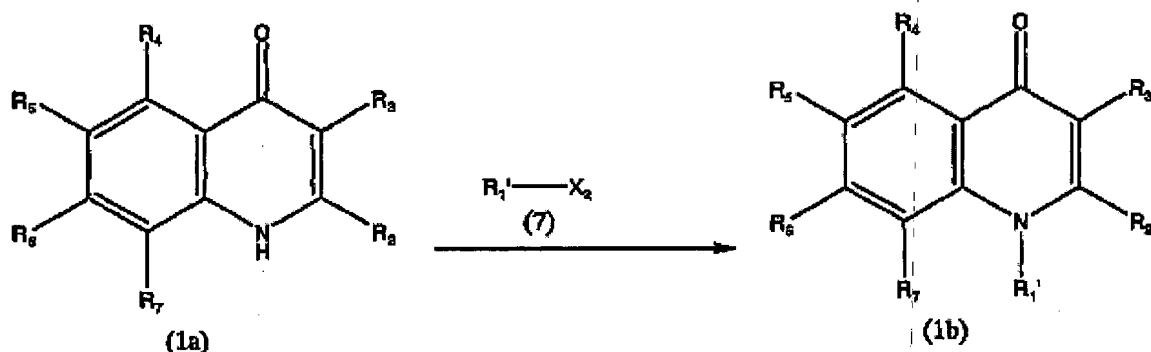
20

25

El compuesto representado por la Fórmula General (4), utilizado como un material de partida en el Esquema de Reacción 2 descrito anteriormente o se puede producir fácilmente utilizando un compuesto conocido. El compuesto

representado por la Fórmula General (5) incluye un compuesto novedoso, y el compuesto se fabrica de acuerdo con, por ejemplo, los métodos mostrados en el Esquema de Reacción 4 y Esquema de Reacción 5 descritos anteriormente.

5 Esquema de Reacción 3



en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definió anteriormente, y R_1' es un grupo representado por R_1 diferente de hidrógeno, y X_2 representa un grupo que experimenta la misma reacción de sustitución como aquel de un halógeno o un átomo de halógeno.

Los halógenos representado por X_2 en la Fórmula General (1a) incluyen el átomo de halógeno descrito anteriormente. Los grupos que experimentan la misma reacción de sustitución como aquellos de los átomos de halógeno representados por X_2 incluyen grupos alquil sulfoniloxi inferior, grupos aril sulfoniloxi, grupos aralquil sulfoniloxi, etc.

Ejemplos de grupos alquil sulfoniloxi inferior incluyen grupos alquil sulfoniloxi C_{1-6} rectos o ramificado, tales como metano sulfoniloxi, etano sulfoniloxi, n-propano sulfoniloxi, isopropano sulfoniloxi, n-butano sulfoniloxi, terc-butano sulfoniloxi, n-pentano sulfoniloxi, y n-hexano sulfoniloxi.

Ejemplos de grupos aril sulfoniloxi incluyen naftil sulfoniloxi y fenil sulfoniloxi opcionalmente sustituido en un anillo fenilo con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo C_{1-6} rectos o ramificados, grupos alcoxi C_{1-6} rectos o ramificados, grupos nitro, y átomos de halógeno como un sustituyente. Ejemplos de grupos fenil sulfoniloxi opcionalmente sustituidos con los anteriores sustituyentes incluyen fenil sulfoniloxi, 4-metilfenil sulfoniloxi, 2-metilfenil sulfoniloxi, 4-nitrofenil sulfoniloxi, 4-metoxifenil sulfoniloxi, 2-nitrofenil sulfoniloxi, 3-clorofenil sulfoniloxi, etc. Ejemplos de grupos naftil sulfoniloxi incluyen α -naftil sulfoniloxi, β -naftil sulfoniloxi, etc.

10

Ejemplos de grupos aralquil sulfoniloxi incluyen grupos alquil sulfoniloxi C_{1-6} rectos o ramificados sustituidos con fenilo que pueden tener, en el anillo fenilo, uno a tres sustituyente(s) seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo C_{1-6} rectos o ramificados, grupos alcoxi C_{1-6} rectos o ramificados, un grupo nitro y átomos de halógeno como un sustituyente, o grupos alquil sulfoniloxi C_{1-6} rectos o sustituidos con naftilo. Ejemplos de grupos alquil sulfoniloxi sustituidos con grupos fenilo anteriormente mencionados incluyen bencil sulfoniloxi, 2-feniletíl sulfoniloxi, 4-fenilbutil sulfoniloxi, 4-metilbencil sulfoniloxi, 2-metilbencil sulfoniloxi, 4-nitrobencil sulfoniloxi, 4-metoxibencil sulfoniloxi, 3-clorobencil sulfoniloxi, etc. Ejemplos de grupos alquil sulfoniloxi sustituidos con los grupos naftilo mencionados anteriormente incluyen α -naftilmetil sulfoniloxi, β -naftilmetil sulfoniloxi, etc.

20

El compuesto representado por la Fórmula General (1b) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (1a) con el compuesto representado por la Fórmula General (7) en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente, en la presencia o ausencia de un compuesto básico.

25

Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes basados en alcohol inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; disolventes basados en cetona tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, se pueden utilizar varias bases orgánicas y bases inorgánicas conocidas.

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

Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio, y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-

etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), etc.

- 5 Tales compuestos básicos se pueden utilizar solos o en combinación con dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

10 Se utiliza un compuesto básico usualmente en una cantidad de 0.5 a 10 moles por mol de Compuesto (Ia), y preferiblemente 0.5 a 6 moles por mol de Compuesto (Ia).

15 En el Esquema de Reacción 1, se utiliza el Compuesto (7) usualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de Compuesto (Ia), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (Ia). La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

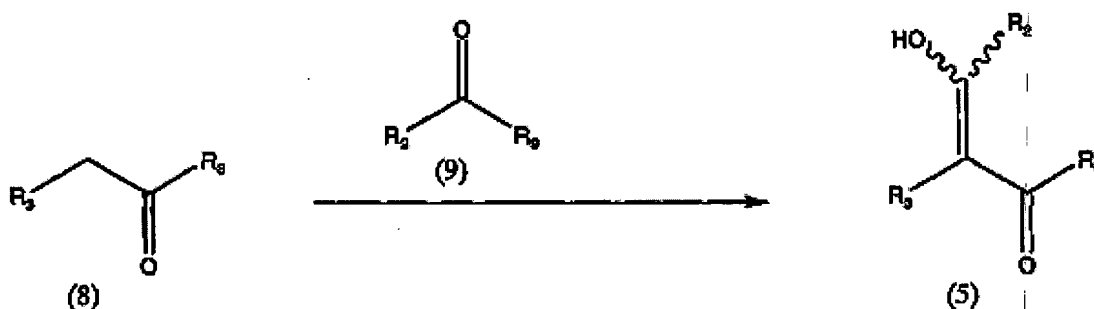
20 La reacción procede usualmente a 0° C a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

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

El Compuesto (5) y Compuesto (2), que son los materiales de partida del compuesto de la invención, incluyen compuestos novedosos, y se pueden producir mediante varios métodos; por ejemplo, mediante métodos de acuerdo con los siguientes Esquemas de Reacción 4 a 6.

5

Esquema de Reacción 4



10

en donde R_2 , R_3 , y R_8 son como se definió anteriormente, y R_9 representa un grupo alcoxi inferior.

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

15

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

20

Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes

basados en alcohol inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; disolventes basados en cetona tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, se pueden utilizar varias bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.

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

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

Tales compuestos básicos se pueden utilizar solos o en combinación con dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

5 Se utiliza un compuesto básico usualmente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles por mol de Compuesto (8), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 6 moles por mol de Compuesto (8)

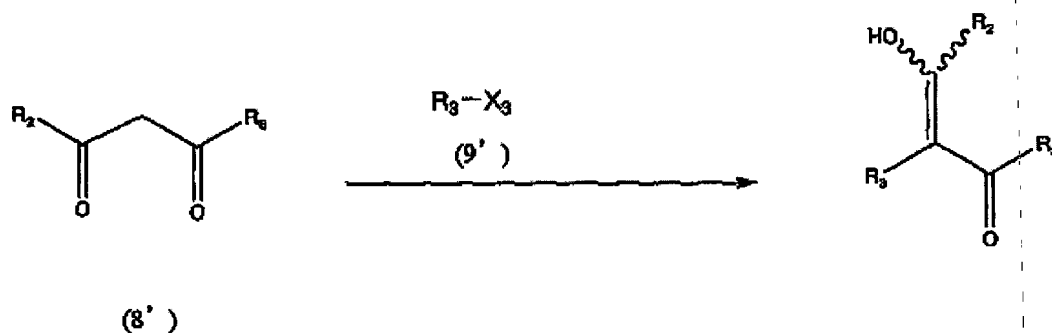
10 En el Esquema de Reacción 4, el Compuesto (9) se utiliza usualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de Compuesto (8), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (8). La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión
15 incrementada.

 La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

20

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

25 Esquema de Reacción 5



en donde R_2 , R_3 , y R_8 son como se definió anteriormente, y X_3 representa un átomo de halógeno.

5

El átomo de halógeno representado por X_3 en la Fórmula General (9) tiene la misma definición como se describió anteriormente. El compuesto representado por la Fórmula General (5) se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (8') con el compuesto representado por la

10 Fórmula General (9') en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente, en la presencia de un compuesto básico tal como carbonato de cesio y un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre.

Ejemplos de disolventes inertes incluyen disolventes polares tales como

15 N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

La reacción se puede conducir en la presencia de aminoácidos tales como

20 1-prolina.

La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

5

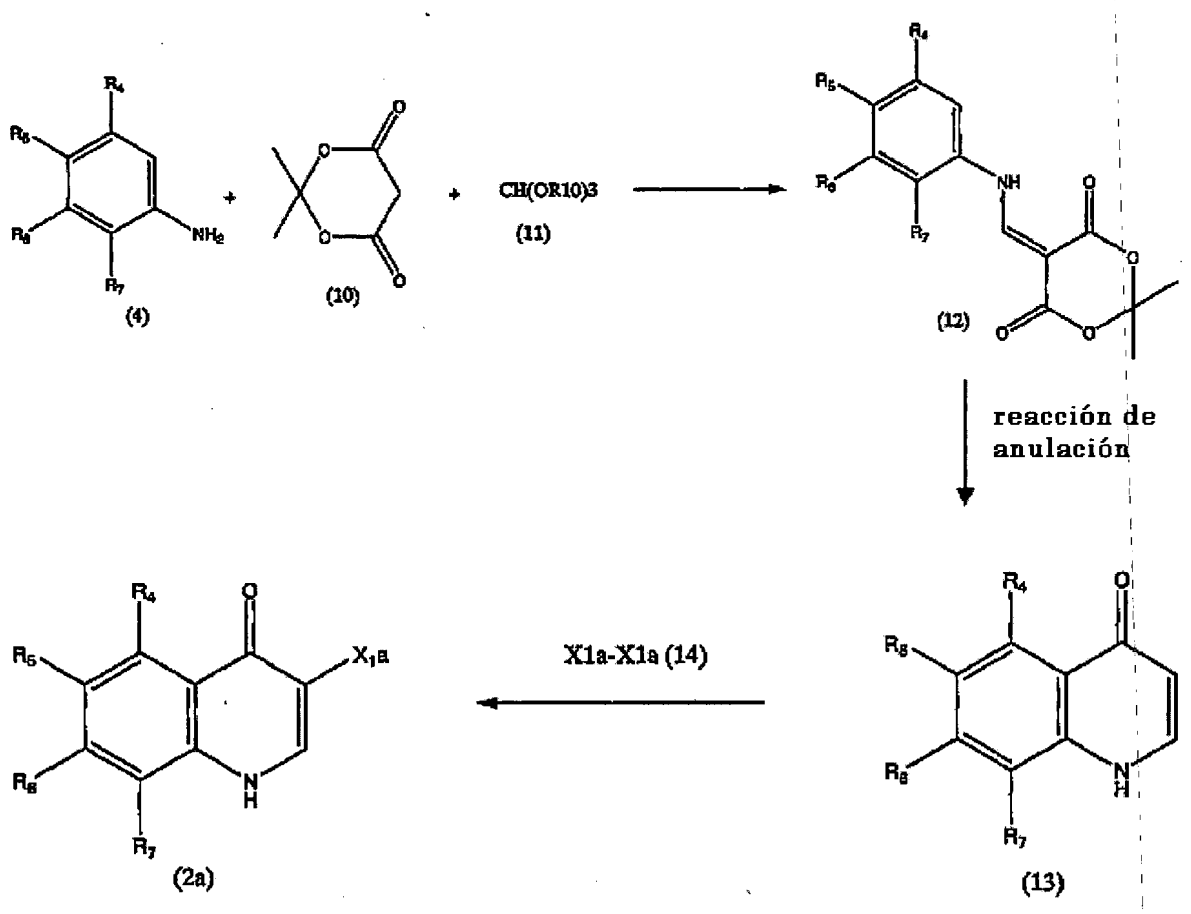
La anterior reacción se muestra específicamente en el Ejemplo de Referencia 58 adelante.

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (8') y (9') utilizados como materiales de partida en el Esquema de Reacción 5 descritos anteriormente son compuestos conocidos, o se pueden producir fácilmente utilizando compuestos conocidos.

10

Esquema de Reacción 6

15



en donde R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definió anteriormente, y X_{1a} representa un átomo de halógeno. R_{10} representa un grupo alquilo inferior.

5 El grupo alquilo inferior representado por R_{10} y un átomo de halógeno representado por X_{1a} tienen las mismas definiciones como se describió anteriormente.

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

Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter
15 tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes basados en alcohol
20 inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. El compuesto representado por la Fórmula General (11) se puede utilizar como un disolvente en lugar de los disolventes mencionados anteriormente. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o
25 en combinaciones de dos o más.

En el Esquema de Reacción 6, el Compuesto (10) se utiliza usualmente en una cantidad de por lo menos 1 mol por mol de Compuesto (4), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (4).

5 Se utiliza una cantidad en exceso del Compuesto (11) con relación al Compuesto (10).

La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

10

La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

15

El compuesto representado por la Fórmula General (13) se puede producir mediante una reacción de anulación del compuesto representado por la Fórmula General (12) en un disolvente inerte o sin utilizar ningún disolvente.

20

Ejemplos de disolventes inertes incluyen disolventes basados en éter tales como difenil éter.

La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

25

La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 300° C, y preferiblemente a 150 a 300° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

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

Ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; disolventes basados en éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilenglicol dimetil éter; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes basados en alcohol inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; disolventes basados en cetona tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Se pueden utilizar estos disolventes inertes solos o en combinaciones de dos o más.

Como un compuesto básico, se pueden utilizar varias bases inorgánicas y bases orgánicas conocidas.

Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; hidrógeno carbonatos de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de sodio, e hidrógeno carbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio. Bases orgánicas incluyen, por ejemplo,

disolventes basados en alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), etc.

Tales compuestos básicos se pueden utilizar solos o en combinación con dos o más. Los compuestos básicos más preferidos utilizados en la reacción incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio, etc.

Se utiliza un compuesto básico usualmente en una cantidad de 0.5 a 10 moles por mol de Compuesto (13), y preferiblemente 0.5 a 6 moles por mol de Compuesto (13).

En el Esquema de Reacción 6, el Compuesto (14) se utiliza usualmente en una cantidad de por lo menos 0.5 moles por mol de Compuesto (13), y preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (13). La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

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

5

Los compuestos de materia prima utilizados en cada uno de los esquemas de reacción descritos anteriormente pueden incluir sales adecuadas, y los compuestos objetivos obtenidos por vía de cada uno de las reacciones pueden formar sales adecuadas. Estas sales preferidas incluyen las siguientes sales del

10 Compuesto (1) preferidas.

Las sales del Compuesto (1) adecuadas son sales farmacológicamente permisibles, que incluyen sales de metal tal como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, y similares); sales de metales

15 alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, y similares); sales de amonio; sales de bases inorgánicas tales como carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, y similares); hidrógeno carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno

20 carbonato de potasio, y similares); hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.); sales de bases orgánicas tales como tri(inferior)alquilamina (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, y similares), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-(inferior)alquil-

25 morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO); sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato,

yodhidrato, sulfato, nitrato, y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como formato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, y glutamato.

5

En adición, los compuestos en la forma en la que se agrega el solvato (por ejemplo, hidrato, etanolato, etc.) a los materiales de partida y compuesto objetivo mostrado en cada uno de los esquemas de reacción se incluyen en cada una de las fórmulas generales. Los solvatos preferidos incluyen hidrato.

10

Cada uno de los compuestos objetivos obtenidos de acuerdo con los anteriores esquemas de reacción se pueden aislar y purificar a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, después de enfriar la mezcla de reacción, desarrollar un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción crudo, y luego someter el producto de reacción crudo a un procedimiento de purificación tal como cromatografía de columna, recristalización, etc.

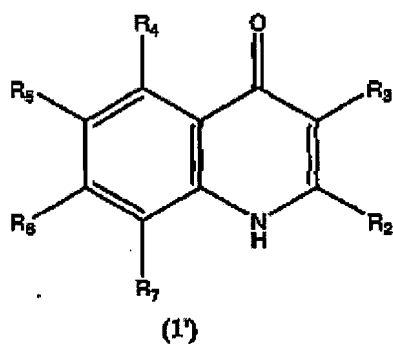
15

El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención naturalmente incluye isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos, e isómeros similares.

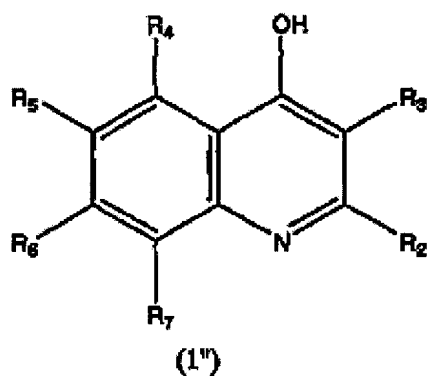
20

Los siguientes puntos se deben anotar con respecto al compuesto de Fórmula General (1) mostrado anteriormente. Cuando R_1 de Fórmula General (1) representa un átomo de hidrógeno, el compuesto incluye un tautómero del anillo quinolona. Esto es, cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno (1') en el compuesto de quinolona de Fórmula General (I),

25

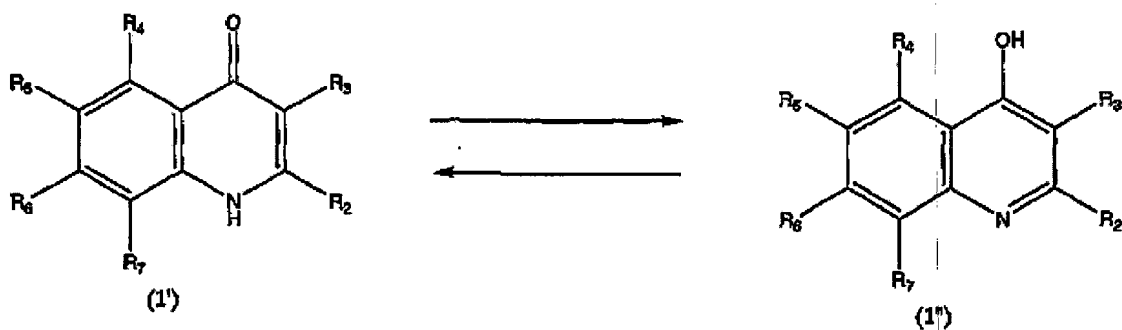


5 en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definió anteriormente, el compuesto del tautómero se puede representar por la Fórmula (1''),



10 en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se definió anteriormente.

Esto es, los compuestos representados por las Fórmulas (1') y (1'') están en el estado de equilibrio tautomérico representado por la siguiente fórmula de balance.



en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definió anteriormente.

Tal tautomerismo entre un compuesto de 4-quinolona y un compuesto de 4-hidroxiquinolina se conoce técnicamente, y es obvio para una persona experta en la técnica que los tautómeros descritos anteriormente están balanceados y se intercambian mutuamente.

Por lo tanto, el Compuesto (1) naturalmente incluye los tautómeros como se mencionó anteriormente.

En la especificación, la fórmula constitucional de un compuesto de 4-quinolona se utiliza adecuadamente como una fórmula constitucional del objetivo o material de partida que incluye los compuestos de tales tautómeros.

El compuesto de Fórmula General (1) y la sal del mismo se utilizan en la forma de preparaciones farmacéuticas generales. Las preparaciones se obtienen utilizando típicamente diluyentes empleados o excipientes tales como rellenos, prolongadores, aglutinantes, agentes de humectación, desintegrantes, tensoactivos, lubricantes, etc. La forma de tales preparaciones farmacéuticas se pueden seleccionar de acuerdo con el propósito de la terapia. Ejemplos típicos incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

Para formar los comprimidos, se pueden utilizar cualquiera de los varios portadores conocidos convencionalmente en este campo. Ejemplos de los mismos

incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo agar, polvo laminarin, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de desintegración; bases de amonio cuaternarias, lauril sulfato de sodio y otros promotores de absorción; glicerol, almidón y otros agentes de humectación; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes; etc. Adicionalmente, se pueden recubrir tales comprimidos con materiales de recubrimiento típicos según se requiera, para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con doble o múltiple capas, etc.

Para formar píldoras, se pueden utilizar cualquiera de los varios portadores convencionalmente conocidos en esta técnica. Ejemplos de los mismos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; laminarin, agar y otros desintegrantes; etc.

Para formar supositorios, se pueden utilizar cualquiera de los varios portadores conocidos convencionalmente en este campo. Ejemplos de los mismos

incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes mayores, ésteres de alcoholes mayores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Se pueden preparar las cápsulas al mezclar el compuesto principal activo con los portadores anteriormente mencionados para encerrar el formador en una cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda o similares.

Para formar una inyección, se esteriliza una solución, emulsión o suspensión y preferiblemente se hace isotónica a la sangre. Cualquiera de los diluyentes ampliamente utilizados para tales formas en este campo se puede emplear para formar la inyección. Ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, isostearil alcohol etoxilado, isostearil alcohol polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, etc.

En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro de sodio, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizadores típicos, amortiguadores, agentes analgésicos, etc. Adicionalmente, si es necesario, la preparación farmacéutica puede contener agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes endulzantes, etc., y/o otras medicinas.

La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (1) y la sal del mismo incluidos en la preparación farmacéutica de la presente invención no se limita, y se puede seleccionar adecuadamente de un amplio rango. La proporción es generalmente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso de la preparación farmacéutica.

La ruta de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no se limita particularmente, y la preparación se administra mediante una ruta adecuada para la forma de la preparación, edad del paciente, sexo y otras condiciones, y el estado de la enfermedad. Por ejemplo, se administran oralmente los comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas. Las inyecciones se administran intravenosamente sencillamente o como mezclado con transfusiones de inyección típicas tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácido o similares, o sencillamente se administran intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente o intraperitonealmente, según se requiera. Los supositorios se administran intrarectalmente.

La dosificación de la preparación farmacéutica de la invención se selecciona adecuadamente de acuerdo con el método de uso, edad del paciente, sexo y otras condiciones, y severidad de la enfermedad. La cantidad de compuesto principal activo es usualmente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día. Adicionalmente, es deseable que la preparación farmacéutica en cada unidad de la forma de administración contenga el compuesto principal activo en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg.

El uso del compuesto de la presente invención en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas de receptor de dopamina, inhibidores de enzima de metabolismo de dopamina, preparaciones que promueven la velocidad de liberación de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales, y similares pueden lograr efectos tales como reducción de la dosificación, mejora de los efectos

colaterales, eficacia terapéutica incrementada, etc., que no se obtienen mediante terapias conocidas.

EFFECTO DE LA INVENCION

5

El compuesto de la presente invención tiene actividad funcional mitocondrial protectora y mejorada y actividad neuronal de reparación, etc., y así es efectiva en el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades relacionadas con trastorno neurodegenerativo, y enfermedades relacionadas con disfunción mitocondrial.

10

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer. enfermedad de Pick, enfermedad priónica, degeneración corticobasal, enfermedad de cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreatetosis paroxística, temblor hereditario, mioclonía hereditaria, síndrome de Gilles de La Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación muscular por distonía, atetosis, tortícolis espasmódico, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espinocerebelosa, atrofia cortical cerebral. atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva,

15

20

25

atrofia muscular progresiva espinal, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria,iringomielia, iringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walquer, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad y apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, hemorragia cerebral, etc.).

Las enfermedades inducidas por disfunción neurológica incluyen lesión de médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación y enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, mileitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda , polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barre, etc.)

Las enfermedades inducidas por deterioro de la función de las mitocondrias incluyen síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome mixto de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debido a variantes hereditarias del citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil fatal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica (CPEO); síndrome de

Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobulinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármaco, esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mezclado, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión superpuesta, falla renal aguda.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

10 Aquí adelante, la presente invención se describe, en más detalle con referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Pruebas Farmacológicas.

Ejemplo de Referencia 1

15

N-Ciclohexil-4-fluoro-2-nitro-N-metilanilina

Se agregan carbonato de potasio (6.0 g, 43.5 mmol) y N-metilciclohexilamina (4.6 g, 40.6 mmol) a una solución de N-metilpirolidona (NMP) (20 ml) de 2,5-difluoronitrobenceno (5.0 g, 31.4 mmol), y se agita a 100° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 7.0 g de N-ciclohexil-4-fluoro-2-nitro-N-metilanilina amarilla aceitosa (rendimiento: 89%). ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.12-1.80 (10H, m), 2.67 (3H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.42-7.47(1H, m)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 2 a 5 se preparan en la misma forma como en el anterior Ejemplo de Referencia 1, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 2

10 4-Fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-2-nitroanilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

2.85 (3H, s), 3.25-3.31 (5H, m), 3.52 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.16- 7.20 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m)

15 Ejemplo de Referencia 3

4-Fluoro-N-isobutil-N-metil-2-nitroanilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

0.89 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.89-1.98 (1H, m), 2.81(3H, s), 2-92 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 4

4-Fluoro-N-isopropil-N-metil-2-nitroanilina

25 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.16 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.50-3.61 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.43-7.46 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 5

4-Fluoro-N-metil-2-nitro-N-propilaniлина

5 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

0.84 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.51-1.66 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J=2.75\text{Hz}$, $J=8.0$ Hz)

Ejemplo de Referencia 6

10

4-Fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno

Se agregan carbonato de potasio (5.0 g, 36.2 mmol) y 1-propanotiol (2.7 g, 35.5 mmol) a una solución de N-metilpirolidona (NMP) (15 ml) de 2,5-
15 difluoronitrobenceno (5.0 g, 31.4 mmol), y la mezcla obtenida se agita a 90°C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua (50 ml), y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lava con agua, y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentra bajo presión reducida
20 para obtener por lo tanto 6.7 g de 4-fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno amarillo en polvo (rendimiento:99%).

 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.06 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.68-1.83 (2H, m), 2.89 (2H, t, 7.5 Hz), 7.27-7.42 (2H, m), 7.89 (2H, dd, $J=2.75$ Hz, $J=8.5$ Hz)

25

Ejemplo de Referencia 7

1-terc-Butoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno

Una solución de tetrahidrofurano (THF)(20 ml) de terc-butóxido de potasio (3.55 g, 31.6 mmol) se enfría en un baño frío de metanol, y se agrega
5 adicionalmente 4.2 g de 2,5-difluoronitrobenceno (26.4 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 96 horas, y adicionalmente se agita a 60° C durante 1 hora. Se agregan agua (2 ml) y ácido clorhídrico 2N (2 ml) a la mezcla de reacción mientras que se enfría con un baño de agua helada, y posteriormente se agrega agua. La mezcla resultante se extrae con acetato de
10 etilo. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 19: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 4.5 g de 1-terc-butoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno naranja aceitoso (rendimiento: 80%).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.38 (9H, s), 7.18-7.20 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=7.1$ Hz)

Ejemplo de Referencia 8

20 4-Fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno

Se agrega una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) de carbonato de potasio (3.48 g, 25.2 mmol) y 1-yodopropano (3.95 g, 23.2 mmol) a una solución de DMF (7 ml) de 4-fluoro-2-nitrofenol (3.3 g, 21.0 mmol). se agita la
25 mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución de cloruro de sodio saturada dos veces, y se concentra

bajo presión reducida. El residuo se purifica utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (n- hexano: acetato de etilo = 9: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 4.03 g de 4-fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno amarillo aceitoso (rendimiento: 96%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.78-1.92 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=4.3\text{ Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 7.21-7.29 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=3.1\text{ Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 9 a 16 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencias 7 a 8, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 9

15 4-Fluoro-1-isopropoxi-2-nitrobenceno

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.36 (3H, s), 4.54-4.63 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=3.0\text{ Hz}$, $J=7.5\text{ Hz}$)

20 Ejemplo de Referencia 10

1-Etoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.44 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=4.25\text{ Hz}$, $J=9.25\text{ Hz}$), 7.22-7.30 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J=3.25\text{ Hz}$, $J=7.75\text{ Hz}$)

Ejemplo de Referencia 11

1-Ciclopropilmetoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

0.36-0.41 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 1.22-1.28 (1H, m), 3.95 (2H, d, J=6.8
 5 Hz), 7.04 (1H, dd, J=4.4 Hz, J=9.2 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=3.1 Hz,
 J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 12

10 4-Fluoro-2-nitro-1-(4,4,4-trifluorobutoxi)benceno

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.04-2.16 (2H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.04 (1H, dd,
 J=4.3 Hz, J=9.2 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

15 Ejemplo de Referencia 13

4-Fluoro-1-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenceno

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

3.45 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.24 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.12 (1H, dd,
 20 J=4.4 Hz, J=9.2 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 14

1-Ciclopentiloxi-4-fluoro-2-nitrobenceno

25 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.62-1.66 (2H, m), 1.83-1.94 (6H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=4.4
 Hz, J=9.3 Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 15

1-Ciclobutylmetoxi-4-fluoro-2-nitrobenceno

5 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.90-2.02 (4H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 4.03 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=4.3$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.21- 7.28 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=3.1$ Hz, $J=7.8$ Hz)

10 Ejemplo de Referencia 16

2-(4-Fluoro-2-nitrofenoximetil)tetrahidrofurano

 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.88-2.12 (4H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.11 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 4.27-4.32 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, $J=9.3$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=3.1$ Hz, $J=7.8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 17

20 2-[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindole-1,3-diona

Se agregan carbonato de potasio (10.8 g, 78.1 mmol) y N-(3-bromopropil)ftalimida (12.1 g, 45.1 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) (80 ml) de 4-fluoro-2-nitrofenol (6.0 g, 38.2 mmol), y se agita la mezcla a 25 60° C durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua (200 ml), y la mezcla de reacción luego se enfría con hielo. La materia insoluble precipitada se recolecta mediante filtración. Después

que se lava con agua (50 ml x 3), la sustancia que permanece en el filtro se seca al aire, dando 13.2 g de 2-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindole-1,3-diona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

5 2.18-2.28 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=4.3$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=3.1$ Hz, $J=7.8$ Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 18

10

3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina

Se suspende 6.5 g de 2-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]isoindole- 1,3-diona en etanol (140 ml), y se agrega hidrato de hidrazina (3.0 ml) a la suspensión
15 resultante. se agita la mezcla durante 3.5 horas mientras que se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra bajo presión reducida. Se agrega 13 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio 5N al residuo, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución de cloruro de sodio saturada, y luego se seca sobre
20 sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 4.03 g de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina rojo naranja aceitosa (rendimiento: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

25 1.92-2.02 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=4.3$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=3.1$ Hz, $J=7.8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 19

N-[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]acetamida

Se agregan piridina (1.5 ml, 18.6 mmol) y anhídrido acético (0.97 g, 10.3 mmol) a una solución de diclorometano de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (2.0 g, 9.33 mmol), mientras que se enfría con hielo, y luego se agrega adicionalmente diclorometano (4 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agrega ácido clorhídrico 2N (9.5 ml) a la mezcla de reacción, y se agita la mezcla. Se agrega agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. Después que se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1 → 20: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 2.13 g de N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]acetamida amarilla aceitosa (rendimiento: 89%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.04 (3H, s), 2.03-2.12 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.56 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J=4.3 Hz, J=9.3 Hz), 7.26-7.36 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 20

N-[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]metanosulfonamida

Se agregan piridina (1.5 ml, 18.6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.8 ml, 10.3 mmol), mientras que se enfría con hielo, a una solución de diclorometano de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (2.0 g, 9.33 mmol), y se agrega

adicionalmente diclorometano (4 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y se agrega adicionalmente cloruro de metanosulfonilo (0.12 ml, 1.5 mmol) a este, y luego se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agrega ácido clorhídrico 2N (9.5 ml) a la mezcla de reacción, y se agita la mezcla. Se agrega agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. Después que se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, la capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4: 1 → 1: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 1.2 g de N-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]metansulfonamida amarilla naranja aceitosa (rendimiento: 44%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.09-2.18 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 4.23 (2H, t, J=5.6 Hz), 5.00 (1H, brs), 7.09 (1H, dd, J=4.3 Hz, J=9.2 Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 21

[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo

Se agregan trietilamina (2.90 ml, 21.4 mmol) y clorocarbonato de fenilo (2.52 ml, 20.0 mmol) a una solución de dioxano (43 ml) de 3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propilamina (4.03 g, 18.8 mmol), mientras que se enfría con hielo, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 30: 1). El producto purificado se concentra hasta secado bajo presión reducida para

obtener por lo tanto 5.92 g de [3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo amarillo en polvo (rendimiento: 94%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.09-2.18 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=5.7 Hz), 5.69 (1H, brs),
5 7.05-7.20 (4H, m), 7.26-7.37 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 22

3-[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetil urea

10

Se agrega una solución acuosa de dimetilamina al 50% (2.5 ml) a una solución de DMF (25 ml) de [3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]carbamato de fenilo (5.89 g, 17.6 mmol), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrae
15 con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado dos veces, y se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 19: 1 → 4: 1 → 2: 1). El producto purificado se concentra hasta secado bajo presión reducida para obtener por lo tanto 4.10 g de
20 3-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetil urea amarilla pálida aceitosa (rendimiento: 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.03-2.12 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.42-3.49 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=5.8 Hz),
4.85 (1H, brs), 7.09 (1H, dd, J=4.3 Hz, J=9.3 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.61 (1H, dd,
25 J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 23

1-[3-(4-Fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,3,3-trimetilurea

Se agrega hidruro de sodio (55% en aceite) (396 mg, 9.1 mmol), mientras
5 que se enfría con hielo, a una solución de DMF (9 ml) de 2.0 g de 3-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-1,1-dimetil urea (7.0 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agrega yoduro de metilo (0.735 ml, 11.8 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción y se desarrolla extracción con acetato de etilo. Después que se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 9: 1 → 6: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 0.83 g de 1-[3-(4-fluoro-2-nitrofenoxi)propil]-
10 1,3,3-trimetilurea amarilla pálida aceitosa (rendimiento: 40%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.04-2.14 (2H, m), 2.76 (6H, s), 2.83 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.09
(2H, t, J=5.9 Hz), 7.04 (1H; dd, J=4.3 Hz, J=9.3 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=7.7 Hz)

Ejemplo de Referencia 24

5-Fluoro-2-propoxianilina

Se agregan 4-Fluoro-2-nitro-1-propoxibenceno (2.0 g, 10.0 mmol) y 5% de paladio carbono (750 mg) a etanol (30 ml). Se conduce la reacción catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica (presión normal). El catalizador se

remueve mediante filtración con celita, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto seco resultante se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 1.45 g de 5-fluoro-2-propoxianilina roja naranja aceitosa (rendimiento: 86%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 3.89 (2H, brs), 3.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.31-6.46 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J=5.1 Hz, J= 8.7 Hz)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 25 a 42 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 24, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 25

5-Fluoro-2-isopropoxianilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.32 (3H, s), 1.35 (3H, s), 3.88 (2H, brs), 4.38-4.48(1H, m), 6.31-6.46 (2H, m), 6.68-6.73 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 26

2-Etoxi-5-fluoroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.39 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.90 (2H, brs), 3.97 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.31-6.46 (2H, m), 6.63-6.68 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 27

5-Fluoro-2-morfolin-4-ilanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

- 5 2.83 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.81 (4H, t, J=4.6 Hz), 4.13 (2H, brs), 6.38-6.45 (2H, m),
6.93-6.97 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 28

10 5-Fluoro-2-pirrolidin-1-ilanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

- 1.88-1.94 (4H, m), 2.94-3.00 (4H, m), 4.03 (2H, brs), 6.35-6.46 (2H, m),
6.90-6.95 (1H, m)

15 Ejemplo de Referencia 29

2-Ciclopropilmetoxi-5-fluoroanilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

- 0.29-0.35 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 3.77 (2H, d, J=6.9
20 Hz), 3.94 (2H, brs), 6.29-6.46 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=5.1 Hz, J=8.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 30

N¹-Ciclohexil-4-fluoro-N¹-metilbenceno-1,2-diamina25 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

- 1.11-1.31 (4H, m), 1.55-1.82 (6H, m), 2.57-2.68 (4H, m), 4.18 (2H, brs), 6.33-6.44
(2H, m), 6.92-6.98 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 31

4-Fluoro-N¹-(2-metoxietil)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina5 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.70 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.39 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.38 (2H, brs), 6.33-6.43 (2H, m), 6.93-6.99 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 32

10

4-Fluoro-N¹-isobutil-N¹-metilbenceno-1,2-diamina¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

0.92 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.62-1.83 (1H, m), 2.54-2.60 (5H, m), 6.30-6.49 (2H, m), 6.82-6.93 (1H, m)

15

Ejemplo de Referencia 33

4-Fluoro-N¹-isopropil-N¹-metilbenceno-1,2-diamina¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

20 1.05 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.06-3.17 (1H, m), 4.16 (2H, brs), 6.34-6.45 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 34

25 4-Fluoro-N¹-metil-N¹-propilbenceno-1,2-diamina¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

0.86 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.41-1.56 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=7.25 Hz),
4.18 (2H, brs), 6.35-6.44 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 35

5

N-[3-(2-Amino-4-fluorofenoxi)propil]acetamida

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.95-2.05 (2H, m), 1.97 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.92 (2H, brs), 4.02 (2H, t,
J=5.9 Hz), 5.83 (1H, brs), 6.32-6.47 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.8 Hz)

10

Ejemplo de Referencia 36

N-[3-(2-Amino-4-fluorofenoxi)propil]metanosulfonamida

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

15 2.02-2.11 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.33-3.40 (2H, m), 3.91 (2H, brs), 4.07 (2H, t,
J=5.7 Hz), 4.76 (1H, brs), 6.32-6.46 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 37

20 5-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)anilina

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.01-2.12 (2H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 3.87 (2H, brs), 4.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.32-
6.47 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.8 Hz)

25 Ejemplo de Referencia 38

1-[3-(2-Amino-4-fluorofenoxi)propil]-1,3,3-trimetilurea

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.99-2.10 (2H, m), 2.78 (6H, s), 2.84 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.94 (2H, brs),
3.97 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 6.30-6.45 (2H, m), 6.65 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.8$ Hz)

5 Ejemplo de Referencia 39

5-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)anilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

3.43 (3H, s), 3.70-3.73 (2H, m), 3.99 (2H, brs), 4.07-4.10 (2H, m), 6.30-6.45 (2H,
10 m), 6.72 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.7$ Hz)

Ejemplo de Referencia 40

2-Ciclopentiloxi-5-fluoroanilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

15 1.56-1.66 (2H, m), 1.75-1.87 (6H, m), 3.85 (2H, brs), 4.69-4.72 (1H, m), 6.30-6.45
(2H, m), 6.66 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 41

2-Ciclobutilmetoxi-5-fluoroanilina

20 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.86-1.96 (4H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 3.90 (2H, brs), 3.91 (2H,
d, $J=6.7$ Hz), 6.31-6.45 (2H, m), 6.66 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 42

25

2-terc-Butoxi-5-fluoroanilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.37 (9H, s), 3.87 (2H, brs), 6.27-6.45 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=5.6 Hz, J=8.8 Hz)

Ejemplo de Referencia 43

5 5-Fluoro-2-propilsulfanilanilina

Se disuelve 4-Fluoro-2-nitro-1-propilsulfanilbenceno (6.7 g, 31.1 mmol) en un disolvente mezclado de etanol (40 ml) y agua (4 ml). Se agrega cloruro de amonio (17 g, 0.32 mol) a la mezcla resultante, y se agrega polvo de zinc (20 g, 0.31 mol) poco a poco. La mezcla resultante luego se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se remueve la materia insoluble mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 5.8 g de 5-fluoro-2-propilsulfanilanilina marrón aceitosa (rendimiento: 93%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.49-1.64 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.51 (2H, brs), 6.35-6.47 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 44

20 4, 5-Difluoro-2-propoxianilina

Una solución de tolueno (20 ml) de benzofenona imina (2.38 g, 13.1 mmol), tris(dibencilideno acetona)dipaladio (275 mg, 0.3 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS) (347 mg, 0.6 mmol) y carbonato de cesio (5.83 g, 17.9 mmol) se agregan a una solución de tolueno (60 ml) de 1-bromo-4,5-difluoro-2-propoxibenceno (3.0 g, 11.9 mmol). Se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 100° C durante 23 horas. Después la mezcla de reacción

se enfría a temperatura ambiente, se agregan agua y una solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve con éter de dietilo (60 ml), y se
5 agrega ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a la solución resultante, que luego se agita durante 2 horas. Se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (24 ml) a la mezcla de reacción para conseguir un pH =11, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se concentra bajo
10 presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 9: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 850 mg de 4,5-difluoro-2-propoxianilina marrón oscura aceitosa (rendimiento: 38%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

15 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75-1.86 (2H, m), 3.71 (2H, brs), 3.88 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 11.5 Hz), 6.60 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, $J=10.8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 45

20 1-(2-Amino-4-fluorobenzoil)pirrolidina

Se agregan una solución de DMF (4 ml) de pirrolidina (1.93 g, 27.1 mmol), una solución de DMF (4 ml) de trietilamina (3.79 g, 37.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (3.11 g, 23.0 mmol), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) (3.91 g, 20.4 mmol) a una solución
25 de DMF (4 ml) de ácido 4-fluoroantranílico (2.0 g, 12.8 mmol) en este orden. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agrega agua a la

mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 1.65 g de 1-(2-amino-4-fluorobenzoil)pirrolidina naranja aceitosa (rendimiento: 62%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.75-2.00 (4H, m), 3.40-3.75 (4H, m), 4.85 (2H, brs), 6.33-6.40 (2H, m), 7.14-7.21 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 46

α -(hidroximetileno)-4-metoxifenil acetato de etilo

Se agrega hidruro de sodio (60% en aceite) (467 mg, 11.7 mmol) a una solución de benceno (10 ml) de 4-metoxifenil acetato de etilo (2.0 g, 10.3 mmol), mientras que se enfría con hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla agitada se enfría con hielo de nuevo; se agrega formato de etilo (1.02 ml, 12.6 mmol) a esta, y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Mientras que se enfría con hielo, se agregan agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y luego se agrega ácido clorhídrico 2N (6 ml) para separar la mezcla de reacción en dos capas. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 4: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 1.97 g de α -(hidroximetileno)-4-metoxifenil acetato de etilo marrón levemente rojizo aceitoso

(rendimiento: 86%). El compuesto resultante experimenta sustitución de nitrógeno, y se almacena en un congelador.

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 12.02 (1H, d, $J=12.5$ Hz)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 47 a 57 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 46, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 47

2,4-dimetoxi- α -(hidroximetileno)fenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.43-6.49 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 11.89 (1H, d, $J=12.6$ Hz)

Ejemplo de Referencia 48

2,4-dicloro- α -(hidroximetileno)fenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.15 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.11-7.26 (3H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 12.00 (1H, d, $J=12.2$ Hz)

Ejemplo de Referencia 49

α -(hidroximetileno)-2-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.86-7.68 (5H, m),
11.91 (1H, d, $J=12.3$ Hz)

5

Ejemplo de Referencia 50

α -(hidroximetileno)-2-isopropoxi-4-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

10 1.20-1.31 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.43- 4.47 (1H, m), 6.42-
6.46 (2H, m), 6.90-7. 12 (2H, m), 11.85 (1H, d, $J=12.6$ Hz)

Ejemplo de Referencia 51

15 α -(hidroximetileno)-4-metoxi-2-metilfenil acetato de etilo

^1H -MMR (CDCl_3) dppm:

1.20 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.54-6.75
(2H, m), 7.02-7.26 (2H, m), 11.94 (1H, d, $J=12.7$ Hz)

20 Ejemplo de Referencia 52

2-fluoro- α -(hidroximetileno)-4-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.61-6.69 (2H, m),
7.03-7.26 (2H, m), 12.05 (1H, d, $J=12.3$ Hz)

25

Ejemplo de Referencia 53

4-etoxi- α -(hidroximetileno)-2-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.19-1.45 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.00-4.26 (4H, m), 6.42-6.48 (2H, m), 6.97-7.26 (2H, m), 11.86 (1H, d, $J=12.3$ Hz)

5

Ejemplo de Referencia 54

α -(hidroximetileno)-4-isopropoxi-2-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

10 1.20-1.31 (9H, m), 3.75 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 6.43-6.48 (2H, m), 6.99-7.22 (2H, m), 11.87 (1H, d, $J=12.3$ Hz)

Ejemplo de Referencia 55

4-ciclopropilmetoxi- α -(hidroximetileno)fenil acetato de etilo

15 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

0.35-0.37 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.81-3.83 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 12.02 (1H, d, $J=12.5$ Hz)

Ejemplo de Referencia 56

20 α -(hidroximetileno)-4-metilsulfanilfenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.47 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.85-6.94 (2H, m), 7.16-7.26 (3H, m), 11.99 (1H, d, $J=12.3$ Hz)

25 Ejemplo de Referencia 57

4-etoxi- α -(hidroximetileno)fenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.23-1.47 (6H, m), 4.00-4.32 (4H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 7.15-7.27 (3H, m),
12.00 (1H, d, $J=12.5$ Hz)

5 Ejemplo de Referencia 58

4-metoxi- α -propionilfenil acetato de etilo

Se agregan L-Prolina (980 mg, 8.52 mmol), yoduro de cobre (I) (810 mg, 4.26 mmol), y carbonato de cesio (27.7 g, 85.2 mmol) a una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) (40 ml) de propionil acetato de etilo (3.8 g, 26.3 mmol) y 4-yodoanisol (5.0 g, 21.3 mmol) en este orden. Se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 40 a 45° C durante 27 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se agregan agua y cloruro de amonio solución acuosa. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado dos veces, y se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 19: 1 $\rightarrow$ 8: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 2.97 g de 4-metoxi- α -propionilfenil acetato de etilo amarillo aceitoso (rendimiento: 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.01-1.11 (3H, m), 1.18-1.31 (3H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 3.80 y 3.82 (3H, s), 4.15-4.24 (2H, m), 4.65 (0.6H, s), 6.84-7.28 (4H, m), 13.13 (0.4H, s)

El compuesto del siguiente Ejemplo de Referencia 59 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 58, utilizando materiales de partida correspondientes.

5 Ejemplo de Referencia 59

α -acetil-4-metoxifenil acetato de etilo

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.16-1.29 (3H, m), 1.85 (1.4H, s), 2.17 (1.6H, s), 3.80 y 3.82 (1.4 y 1.6H, s), 4.13-
10 4.25 (2H, m), 4.62 (0.6H, s), 6.85-7.28 (4H, m), 13.09 (0.4H, s)

Ejemplo de Referencia 60

5-[(5-Fluoro-2-propoxifenilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

15

Se agrega ácido de Meldrum (5.29g, 36.7 mmol) a ortoformato de metilo (31 ml), y se agita la mezcla durante 2 horas mientras que se calienta a reflujo. La
mezcla resultante se enfría a 50° C, y se agregan 5-fluoro-2-propoxianilina (4.28 g,
25.3 mmol) y ortoformato de metilo (3 ml) a esta. La mezcla resultante se agita
20 durante 6 horas mientras que se calienta a reflujo. La mezcla de reacción
resultante luego se enfría a temperatura ambiente, y se concentra bajo presión
reducida. El residuo se recristaliza a partir de metanol para obtener por lo tanto
7.61 g de 5-[(5-fluoro-2-propoxifenilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-
diona marrón polvo (rendimiento: 93%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.12 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75 (6H, s), 1.85-1.98 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.86-
6.91 (2H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=14.6 Hz), 11.68 (1H, d, J=14.8 Hz)

El compuesto del siguiente Ejemplo de Referencia 61 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 60, utilizando materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo de Referencia 61

5-[(2-Ciclopropilmetoxi-5-fluorofenilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

10 0.39-0.43 (2H, m), 0.65-0.73 (2H, m), 1.31-1.37 (1H, m), 1.75 (6H, s), 3.92 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=14.5 Hz), 11.69 (1H, d, J=14.3 Hz)

Ejemplo de Referencia 62

15

5-Fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se agrega 5-[(5-Fluoro-2-propoxifenilamino)metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (7.6 g, 23.5 mmol) a difenil éter (15 ml), y la mezcla se calienta utilizando un calentador de manta, y luego se mantiene bajo reflujo durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan acetato de etilo (5 ml) y n-hexano (10 ml). La mezcla resultante se agita y la materia insoluble resultante se recolecta mediante filtración. El filtrado se recrystaliza a partir de un disolvente de acetato de etilo-n-hexano mezclado para obtener por lo tanto 3.15 g de 5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona marrón oscura en polvo (rendimiento: 61%).

25

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.97 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.8 Hz, 11.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J=4.0 Hz, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, t, J=7.2 Hz), 11.07 (1H, brs)

5 El compuesto del siguiente Ejemplo de Referencia 63 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 62, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 63

10

8-Ciclopropilmetoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.34-0.40 (2H, m), 0.55-0.61 (2H, m), 1.27-1.33 (1H, m), 3.98 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.97 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=11.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J=4.0 Hz, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.4 Hz), 11.10 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 64

5-Fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

20

Se agrega Amberlyst 15 (1.0 g, un producto de Sigma Aldrich Corp.) a una solución de benceno (200 ml) de 5-fluoro-2-propoxianilina (10 g, 59 mmol) y acetoacetato de etilo (7.7 g, 59 mmol). Se agita la mezcla mientras que se calienta bajo reflujo durante 6 horas y utilizando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, la resina se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se agrega difenil éter (20 ml) al residuo. La mezcla se calienta utilizando un calentador de manta y se agita

bajo reflujo durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, materia insoluble obtenida mediante la adición de acetato de n-hexano-etilo (2: 1) se recolecta mediante filtración. La sustancia que permanece en el filtro se lava con acetato de n-hexano-etilo (2: 1), y se seca para obtener por lo tanto 6.0 g de 5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.87 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.84 (1H, s), 6.79-6.88 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 10.58 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 65

5-Fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se suspende 5-Fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.0 g, 4.52 mmol) en DMF (11 ml), y se agregan carbonato de potasio (0.7 g, 5.06 mmol) y yoduro (1.27 g, 5.00 mmol) a la suspensión. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa de tiosulfato de sodio (3.94 g, 25 mmol) (45 ml). La mezcla se agita durante 5 minutos. Se agrega acetato de etilo a la mezcla de reacción resultante y se agita, recolectando por lo tanto materia insoluble mediante filtración. El filtrado se separa, y la capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo y la materia insoluble recolectada se combinan, y luego se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1 → 40: 1). El producto purificado se concentra hasta secado bajo presión reducida para obtener por lo

tanto 1.25 g de 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona marrón oscura pálida en polvo (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.8 Hz, J= 11.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J=4.0 Hz, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, s), 11.44 (1H, brs)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 66 y 67 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo de Referencia 65, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 66

5-Fluoro-3-yodo-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 2.70 (3H, s), 6.92- 7.00 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 67

8-Ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolin-4-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.36-0.40 (2H, m), 0.56-0.63 (2H, m), 1.28-1.31 (1H, m), 3.99 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=11.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J=4.0 Hz, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, s), 11.48 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 68

8-Ciclopropilmetoxi-1-etil-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolin-4-ona

Se agrega carbonato de potasio (450 mg, 3.26 mmol) a una solución de
5 DMF (5 ml) de 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-yodo-1H-quinolin-4-ona (910 mg, 2.53
mmol). Se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agrega
yoduro de etilo (0.31 ml, 3.87 mmol) a esta, y la mezcla resultante se agita a 60° C
durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente,
se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa
10 orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo luego se purifica
mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de
etilo = 40: 1-15: 1). El producto purificado se concentra hasta secado bajo presión
reducida para obtener por lo tanto 750 mg de 8-ciclopropilmetoxi-1-etil-5-fluoro-3-
yodo-1H-quinolin-4-ona marrón oscura pálida en polvo (rendimiento: 77%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.34-0.38 (2H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.26-1.36 (4H, m), 3.93 (2H, d, J=7.3 Hz),
4.56 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.9 Hz, J= 11.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=4.6
Hz, J= 9.0 Hz), 8.45 (1H, s)

20 Ejemplo de Referencia 69

2,2, 2-Trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida

Una solución de diclorometano (60 ml) de 5-fluoro-2- propoxianilina (10. Og,
25 59.1 mmol) se enfría con hielo, y se agrega trietilamina (16.5 ml) a esta. Luego, se
agrega anhídrido trifluoroacético (14.8 g, 70.5 mmol), y la mezcla resultante se
agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega agua a la mezcla de

reacción, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El producto seco resultante se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10: 1). El producto purificado se concentra hasta secado bajo presión reducida para obtener por lo tanto 15.83 g de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida blanca en polvo (rendimiento: 99%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.03 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.79-1.93 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.64 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 70

Éster de etilo de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino) buta-2-enoico

Se agrega carboetoximetileno trifenilfosforano (41.52 g, 119.2 mmol) a una solución de tolueno (100 ml) de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxifenil)acetamida (15.83 g, 59.1 mmol). Se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno mientras que se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 19.7 g de éster de etilo de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino)buta-2-enoico amarillo aceitoso (rendimiento: 99%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.02 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.28 (3H, t, 7.0 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 3.85 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.41 (1H, s), 6.77-6.97 (3H, m), 9.77 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 71

5-Fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

5

Se agrega difenil éter (15 ml) a éster de etilo de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxifenilamino)buta-2-enoico (19.7 g, 59.0 mmol), y se agita la mezcla durante 1.5 horas mientras que se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega n-hexano, y el precipitado se recolecta mediante filtración. La sustancia que permanece en el filtro se lava con n-hexano, y se seca para obtener por lo tanto 16.2 g de 5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona blanca en polvo (rendimiento: 94%).

10

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

15

1.00 (3H, t, 3=1.5 Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.18-7.32 (3H, m), 12.26 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 72

5-Fluoro-3-yodo-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

20

Se agregan carbonato de potasio (3.73 g, 27 mmol) y yoduro (6.85 g, 27 mmol) a una solución de DMF (20 ml) de 5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona (6.0 g, 20.7 mmol) en este orden, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregan una solución acuosa de sulfito de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolecta mediante filtración. El filtrado se lava con agua, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado seco se concentra bajo presión reducida. El residuo y la sustancia recolectada mediante la filtración

25

avanzada se combinan, y se disuelven en etanol, y luego se concentran. El residuo se recrystaliza a partir de un disolvente de acetato de etilo-n-hexano mezclado para obtener por lo tanto 4.7 g de 5-fluoro-3-yodo-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona en polvo blanca (rendimiento: 55%).

5 ^1H -RMN (DMSO-d_6) dppm:

0.96 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.70-1.80 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.64-6.85 (2H, m), 12.02 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 73

10

1-(5-Bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona

Se agregan carbonato de potasio (6.55 g, 47.4 mmol), bromuro de ciclopentilo (8.25 g, 55.3 mmol) y DMF (5 ml) a una solución de DMF (10 ml) de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (8.5 g, 39.5 mmol), y la mezcla resultante se agita a 60° C durante 4.5 horas. Se agregan carbonato de potasio (3.0 g, 21.7 mmol) y bromuro de ciclopentilo (2.0 g, 13.4 mmol) a la mezcla resultante, y se agitan a 60° C durante 9 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo.

20 La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=9: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 11.3 g de 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona amarilla pálida aceitosa

25 (rendimiento: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.68-1.95 (8H, m), 2.58 (3H, s), 4.83-4.87 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz)

Ejemplo de Referencia 74

5

1-(5-Bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona oxima

Se disuelve 1-(5-Bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona (5.0 g, 17.65 mmol) en un disolvente mezclado de cloroformo (18 ml) y metanol (70 ml). Se agregan
10 clorhidrato de hidroxilamina (1.88 g, 27.0 mmol) y piridina (4.36 ml, 54.1 mmol) a la solución resultante, y se agita la mezcla durante 6 horas mientras que se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se concentra bajo presión reducida. Se agrega ácido clorhídrico 2N (13.9 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La capa orgánica se
15 lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta secado bajo presión reducida. El residuo se lava con n-hexano y se seca para obtener por lo tanto 4.6 g de 1-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona oxima blanca en polvo (rendimiento: 87%).

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

20 1.65-1.90 (8H, m), 2.17 (3H, s), 4.72-4.76 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 75

25 N-(5-Bromo-2-ciclopentiloxifenil)acetamida

Se suspende 1-(5-Bromo-2-ciclopentiloxifenil)etanona oxima (4.56 g, 15.3 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Se agrega cloruro de indio (III) (507 mg, 2.29 mmol) a este, y el resultante se calienta bajo reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=8: 1—M: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 3.41 g de N-(5-bromo-2-ciclopentiloxifenil)acetamida amarilla pálida aceitosa (rendimiento: 75%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

1.67-1.94 (8H, m), 2.18 (3H, s), 4.75-4.81 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, 8.7 Hz), 7.67 (1H, brs), 8.55 (1H, d, $J=2.3$ Hz)

Ejemplo de Referencia 76

5-Bromo-2-ciclopentiloxianilina

Se agrega ácido clorhídrico concentrado (5.8 ml) a una solución de etanol (100 ml) de N-(5-bromo-2- ciclopentiloxifenil)acetamida (3.4 g, 11.4 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 3 horas mientras que se calienta a reflujo. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega una solución de hidróxido de sodio 5N (14.2 ml) para obtener un pH de 11. La mezcla resultante luego se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel

de sílice (n-hexano: acetato de etilo=4: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida para obtener por lo tanto 2.97 g de 5-bromo-2-ciclopentiloxianilina amarilla pálida aceitosa (rendimiento: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

5 1.62-1.89 (8H, m), 3.80 (2H, brs), 4.71-4.75 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.75-6.81 (2H, m)

Ejemplo 1

10 5-Fluoro-3-furano-3-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se suspende 5-Fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (780 mg, 2.24 mmol) en un disolvente mezclado de tolueno (10 ml) y metanol (1.6 ml), y ácido furano-3-borónico (752 mg), tetrakis trifenilfosfina paladio (130 mg, 0.11 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (2.25 ml) se agregan a este en este orden. Se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 20 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 60: 1 $\rightarrow$ 50: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida y se recrystaliza a partir de etanol para obtener por lo tanto 180 mg de 5-fluoro-3-furano-3-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 58%). Punto de fusión $214-215^\circ\text{C}$ ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) dppm:

25 1.02 (3H, $J=7.3$ Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J=3.8$ Hz, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.51 (1H, s), 11.50 (1H, brs)

Los compuestos de los siguientes ejemplos 2 a 5 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 1, utilizando materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo 2

5-Fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo gris (etanol)

10 Punto de fusión 194-195° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, J= 12.1 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.0 Hz, J=13.5 Hz), 7.87 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

15

Ejemplo 3

5-Fluoro-8-propoxi-3-tiofen-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (etanol)

20 Punto de fusión 208-210° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, J=12.1 Hz), 7.13 (1H, dd, J=3.9 Hz, J= 8.8 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.19-8.21 (1H, m), 11.42 (1H, brs)

25

Ejemplo 4

3-(3-Cloro-4-metoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (etanol)

Punto de fusión 217-218° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 5 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.8 Hz, J= 12.0 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J=2.1 Hz, J= 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.87 (1H, s), 11.45 (1H, brs)

Ejemplo 5

- 10 5-Fluoro-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo gris pálido (etanol)

Punto de fusión 212-214° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 15 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.8 Hz, J= 12.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J=3.9 Hz, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, s), 11.45 (1H, brs)

Ejemplo 6

- 20 5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

- 25 Se agrega Amberlyst 15 (1.0 g, un producto de Sigma Aldrich Corp.) a una solución de benceno (150 ml) de 5-fluoro-2-propoxianilina (16.25 g, 96.0 mmol) y α-(hidroximetileno)-4-metoxifenil acetato de etilo (21.34 g, 96.0 mmol). La mezcla se calienta bajo reflujo durante 14 horas mientras que se utiliza una trampa Dean-Stark y se agita. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, la resina se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión

reducida. Se agrega difenil éter (40 ml) al residuo, y la mezcla se calienta utilizando un calentador de manta y se agita bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se purifica directamente mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 100: 0 → 30: 1 → 20: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recristaliza a partir de etanol para obtener por lo tanto 5.28 g de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 17%). Punto de fusión 196-197° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=3.9 Hz, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s), 11.50 (1H, brs)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 7 a 46 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 6, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 7

5-Fluoro-3-(2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 193-195° C ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.82-1.97 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.77-7.02 (4H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.83 (1H, brs)

Ejemplo 8

3-(2,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 116-118° C

5 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.84-1.98 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.54-6.58 (2H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.79 (1H, brs)

10 Ejemplo 9

5-Fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 193-194° C

15 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.39 (6H, d, J=5.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.58 (1H, q, J=5.0 Hz), 6.79-6.92 (4H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 8.80 (1H, brs)

Ejemplo 10

20

3-(2,4-Diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 256-259° C

¹H-RMN (DMSO- d₆) dppm:

25 1.01 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.88-6.98 (1H, m), 6.96-7.72 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.75-7.77 (1H, m), 11.42 (1H, brs)

Ejemplo 11

8-Etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

5 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 155-156° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm: 1.46 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7.5 Hz),
6.77-6.94 (4H, m), 7.54-7.60 (2H, m), 7.71- 7.73 (1H, m), 9.02 (1H, brs)

10 Ejemplo 12

3-(2,4-Dimetoxifenil)-8-etoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 154-155° C

15 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.44 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.12 (2H, q, J= 7.5 Hz), 6.50-6.53
(2H, m), 6.54-6.89 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 8.97 (1H, brs)

Ejemplo 13

20

3-(2,4-Diclorofenil)-8-etoxi-5-fluoro-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 236-237° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

25 1.40 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.88-7.00 (1H, m), 7.22-7.32 (1H,
m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.74- 7.75 (1H, m), 11.40 (1H, brs)

Ejemplo 14

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-morfolin-4-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

5 Punto de fusión 249-251° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

2.75-3.22 (4H, m), 3.65-4.15 (4H, m), 6.85-6.93 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 10.02 (1H, brs)

10 Ejemplo 15

5-Fluoro-3-(2-isopropoxi-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 204-206° C

15 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.09 (3H, t, J=6.3 Hz), 1.23 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.87-2.01 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.34-4.50 (1H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 6.78-6.93 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.73 (1H, brs)

20 Ejemplo 16

5-Fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 197-199° C

25 ¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.06 (3H, t, J=6.3 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.70-6.94 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.80 (1H, brs)

5 Ejemplo 17

5-Fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo-etanol)

Punto de fusión 230-232° C

10 ¹H-MMR (CDCl₃) dppm:

1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.64-6.93 (4H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.86 (1H, brs)

Ejemplo 18

15

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-pirrolidin-1-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)

Punto de fusión 100-105° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

20 1.90-2.08 (4H, m), 3.01-3.20 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.81-6.94 (3H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 9.41 (1H, brs)

Ejemplo 19

25 3-(4-Etoxi-2-metoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 118-120° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.83-1.98 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.00-4.14 (4H, m), 6.51-6.55 (2H, m), 6.76-6.91 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=6.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.65 (1H, brs)

5

Ejemplo 20

5-Fluoro-3-(4-isopropoxi-2-metoxipb.en.il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)

10 Punto de fusión 113-115° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.50-4.71 (1H, m), 6.49-6.53 (2H, m), 6.78-6.86 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.42-7.74 (1H, m), 8.82 (1H, brs)

15

Ejemplo 21

5, 6-Difluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)

20 Punto de fusión 198-200° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J=6.5 Hz, J= 12.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s), 11.50 (1H, brs)

25

Ejemplo 22

8-Bromo-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 134-135° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 5 3.78 (3H, s), 6.94-7.02 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.84 (1H, s), 7.89-8.00 (1H, m), 11.20 (1H, brs)

Ejemplo 23

10 5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(pirrolidin-1-σarbonil)-1H- quinolin-4-ona

Polvo naranja (acetato de etilo)

Punto de fusión 236-237° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 1.77-1.91 (4H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.3 Hz, J=11.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J=5.1 Hz, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, s), 11.26 (1H, s)
- 15

Ejemplo 24

20 8-Ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo-etanol)

Punto de fusión 190-191° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 0.33-0.39 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.26-1.34 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.83-6.95 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=3.8 Hz, J= 8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 11.34 (1H, brs)
- 25

Ejemplo 25

8-(N-Ciclohexil-N-metilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

5 Punto de fusión 224-225° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.00-1.24 (5H, m), 1.53-1.99 (5H, m), 2.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.92-6.99 (3H, m),

7.50-7.57 (3H, s), 7.87 (1H, s), 10.93 (1H, brs)

10 Ejemplo 26

N-{3-[5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]propil}acetamida

Polvo marrón pálido (etanol)

Punto de fusión 229-231° C

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.80 (3H, s), 1.91-1.96 (2H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=5.6

Hz), 6.84-7.13 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, brs), 11.40

(1H, brs)

20 Ejemplo 27

N-{3-[5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-

iloxi]propil}metanosulfonamida

Polvo marrón pálido (etanol)

Punto de fusión 120-121° C

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.96-2.06 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.10-3.30 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 11.34 (1H, brs)

5 Ejemplo 28

5-Fluoro-8-(N-isobutil-N-metilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 144-145° C

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.86 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.61-1.67 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.80 (2H, d, J=6.75 Hz), 3.79 (3H, s), 6.91-6.99 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.88 (1H, s), 11.02 (1H, brs)

Ejemplo 29

15

5-Fluoro-8-(N-isopropil-N-metilamino)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 267-269° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

20 1.04 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.10-3.18 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.85 (1H, s), 10.94 (1H, brs)

Ejemplo 30

25 5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 145-146° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.79 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.76 (3H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.43-7.54 (3H, m), 7.82 (1H, s), 11.07 (1H, brs)

5 Ejemplo 31

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 171-172° C

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.99-2.08 (2H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.84-6.94 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

15 Ejemplo 32

1-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]propil}-1,3,3-trimetil urea

Sólido amorfo marrón (éter de dietilo)

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

2.00-2.05 (2H, m), 2.63 (6H, s), 2.74 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.85-6.96 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J=3.9 Hz, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

25 Ejemplo 33

3-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 203-205° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J=1.0 Hz), 1.76-1.91 (2H, m), 3.99-4.13 (4H, m),
5 6.84-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.50 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.79 (1H, s), 11.25
(1H, brs)

Ejemplo 34

10 Clorhidrato de 5-Fluoro-8-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 100-101° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

15 2.78(3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.33 (3H, s), 3.49(2H, t, J=5.3 Hz), 3.81 (3H, s),
6.94-7.02 (3H, m), 7.50-7.62 (3H, m), 8.00 (1H, s), 11.16 (1H, brs)

Ejemplo 35

20 3-(4-Ciclopropilmetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 162-163° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.30-0.35 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.10-1.30 (1H, m),
25 1.72-1.91 (2H, m), 3.80 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-6.93 (3H,
m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.50 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.79 (1H, s), 11.25 (1H, brs)

Ejemplo 36

5-Fluoro-8-(2-metoxietoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

5 Punto de fusión 142-144° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

3.31 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.84-6.94 (3H, m),
7.16 (1H, dd, J=3.6 Hz, J=8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 11.10 (1H,
brs)

10

Ejemplo 37

8-Ciclopentiloxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

15 Punto de fusión 213-215° C

¹H-RMN (DMSO-d_s) dppm:

1.50-1.70 (2H₁ m), 1.71-2.00 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 6.83-6.95
(3H, m), 7.09 (1H, dd, J=3.9 Hz, J= 8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, s),
11.20 (1H, brs)

20

Ejemplo 38

5-Fluoro-3-(4-metilsulfanilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

25 Punto de fusión 198-199° C

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

1.07 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.85-2.04 (2H, m), 2.50 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.80-6.94 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.81 (1H, brs)

5 Ejemplo 39

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 108-110° C

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.67-1.75 (1H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=4.6 Hz), 4.25-4.29 (1H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 11.20 (1H, brs)

15 Ejemplo 40

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propilsulfanil-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 173-174° C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40-1.52 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 6.93-7.04 (3H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 11.24 (1H, brs)

Ejemplo 41

25

8-Ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 193-194° C

¹H-RMN (DMSOd₆) dppm:

1.79-1.93 (4H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.83-6.93 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 11.20 (1H, brs)

Ejemplo 42

8-terc-Butoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

10 Polvo marrón pálido (acetato de etilo-éter de dietilo)

Punto de fusión 206-208° C

¹H-RMN (DMSOd₆) dppm:

1.40 (9H, s), 3.76 (3H, s), 6.84-6.96 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=4.3 Hz, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, s), 10.95 (1H, brs)

15

Ejemplo 43

5-Fluoro-8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón oscuro pálido (acetato de etilo)

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

3.76 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 11.50 (1H, brs)

Ejemplo 44

25

5-Fluoro-8-metoximetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón oscuro pálido (diclorometano-metanol)

¹H-RMN (CDCl₃) dppm:

3.44 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.76-6.87 (3H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, s), 9.68 (1H, brs)

5 Ejemplo 45

8-(3-Benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Sólido amorfo marrón oscuro ¹H-RMN (DMSOd₆) dppm:

2.08-2.13 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.2Hz), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.48 (2H, s), 6.84-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.21-7.29 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 11.25 (1H, brs)

Ejemplo 46

15 8-(2-Benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Sólido amorfo marrón oscuro

¹H-RMN (DMSO-ds) dppm:

1.32 (3H, d, J=6.2Hz), 3.76 (3H, s), 3.98-4.24 (3H, m), 4.54-4.69 (2H, m), 6.84-6.96 (3H, m), 7.16-7.30 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 11.19 (1H, brs)

Ejemplo 47

8-Ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-quinolin-4-ona

25

Se agrega Amberlyst 15 (350 mg, un producto de Sigma Aldrich Corp.) a una solución de benceno (40 ml) de 2-ciclopropilmetoxi-5-fluoroanilina (760 mg,

4.2 mmol) y α -acetil-4-metoxifenil acetato de etilo (1.0 g, 4.2 mmol), y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 19 horas mientras que se utiliza una trampa Dean-Stark y se agita. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, la resina se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se agrega difenil éter (2.2 ml) al residuo, y la mezcla se calienta utilizando un calentador de manta y luego se agita durante 1 hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se purifica directamente mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 80:1 $\rightarrow$ 60:1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo tanto 120 mg de 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 8%).

Punto de fusión 167-169° C

^1H -RMN (DMSO- d_6) dppm:

0.35-0.39 (2H, m), 0.54-0.61 (2H, m), 1.31-1.37 (1H, m), 2.23 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.02 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 6.80-6.94 (3H, m), 7.08-7.18 (3H, m), 10.62 (1H, brs)

El compuesto del siguiente Ejemplo 48 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo 47, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 48

2-Etil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo-n-hexano)

Punto de fusión 169-171° C

^1H -RMN (DMSO- d_6) dppm:

0.98-1.05 (6H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81-6.95 (3H, m), 7.05-7.17 (3H, m), 10.40 (1H, brs)

Ejemplo 49

5

5-Fluoro-8-propoxi-3-piridin-3-il-1H-quinolin-4-ona

Se suspende 5-Fluoro-3-yodo-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (600 mg, 1.73 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12 ml). Se agregan ácido 3-piridina borónico (752 mg), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio(II)-diclorometano (PdCl₂(DPPP)) (76 mg, 0.093 mmol), y solución acuosa carbonato de sodio 2N (2.54 ml) a la suspensión resultante en este orden. Se agita la mezcla a 90° C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 15: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y luego se recristaliza a partir de etanol para obtener por lo tanto 185 mg de 5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-3-il-1H-quinolin-4-ona marrón pálida en polvo (rendimiento: 36%).

Punto de fusión 234-236° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.86 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=12.0 Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.01-8.05 (1H, m), 8.44-8.46 (1H, m), 8.77 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.55 (1H, brs)

Los compuestos de los siguientes ejemplos 50 a 66 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 49, utilizando materiales de partida correspondientes.

5 Ejemplo 50

3-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (etanol)

Punto de fusión 176-177° C

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.33 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 4.05-4.14 (4H, m), 6.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, J=12.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s), 11.45 (1H, s)

15 Ejemplo 51

5-Fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (etanol)

Punto de fusión 259-261° C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=12.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=3.8 Hz, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=6.1 Hz), 8.06 (1H, s), 8.52 (2H, d, J=6.1 Hz), 11.50 (1H, brs)

25 Ejemplo 52

5-Fluoro-3-(4-fenoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (etanol)

Punto de fusión 228-230° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.8
5 Hz, J=12.1Hz), 6.97-7.02 (4H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.34-7.63 (4H, m), 7.88 (1H,
s), 11.40 (1H, brs)

Ejemplo 53

10 3-(4-Etilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 153-154° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.17 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 2.59 (2H, q, J=7.5
15 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.8 Hz, J= 12.1Hz), 7.10-7.21 (3H, m),
7.50 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.83 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

Ejemplo 54

20 3-(4-Acetilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 180-181° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.95 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.71-1.83 (2H, m), 2.51 (3H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6 Hz),
25 6.84-6.91 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87-7.90 (3H, m),
11.40 (1H, brs)

Ejemplo 55

4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il) benzoato de metilo

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 201-202° C

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.90-6.99 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.80 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94-7.98 (3H, m), 11.48 (1H, brs)

10 Ejemplo 56

5-Fluoro-8-propoxi-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 236-237° C

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.89 (6H, m), 3.43-3.49 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.89-6.97 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

20 Ejemplo 57

4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 235-237° C

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 2.97 (6H, s), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, s), 11.41 (1H, brs)

5 Ejemplo 58

5-Fluoro-3-furano-2-il-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 210-212° C

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.90 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.54-6.56 (1H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 8.20 (1H, s), 11.47 (1H, brs)

15 Ejemplo 59

5-Fluoro-8-propoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 211-213° C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.78-1.90 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.92-7.20 (3H, m), 7.41-7.59 (2H, m), 8.34 (1H, s), 11.63 (1H, brs)

Ejemplo 60

25

3-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)tiofen-2- carbaldehído

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 190-191° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 4.08 (3H, t, J=6.5 Hz), 6.92-7.00 (1H, m),
7.18-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.04-8.06 (1H, m), 9.73
5 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

Ejemplo 61

3-(4-Dimetilaminofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

10 Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 206-207° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.90 (6H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.71
(2H, d, J=9.0 Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=9.0 Hz),
15 7.76 (1H, s), 11.18 (1H, brs)

Ejemplo 62

3-(3,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

20 Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 217-218° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 3.76 (6H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.85-
6.97 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.82 (1H, s), 11.28 (1H, brs)

25

Ejemplo 63

5-Fluoro-3-(6-metoxipiridiri-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 215-216° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 5 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.81-6.96 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.77-7.99 (2H, m), 8.35 (1H, s), 11.39 (1H, brs)

Ejemplo 64

- 10 3-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 198-199° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.90 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.39 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.81 (1H, s), 11.23 (1H, brs)
- 15

Ejemplo 65

- 20 3-(2,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 156-157° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.87-6.91 (4H, m), 6.94-6.95 (1H, m), 7.73 (1H, s), 11.18 (1H, brs)
- 25

Ejemplo 66

8-Ciclopropilmetoxi-1-etil-S-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón (acetato de etilo-n-hexano)

5 Punto de fusión 150-152° C

¹H-RMN (DMSO-Cl₆) dppm:

0.34-0.38 (2H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.27-1.39 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=7.2Hz), 4.60 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.91-6.99 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=4.5 Hz, J=8.9 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, s)

10

Ejemplo 67

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

15 5-Fluoro-3-yodo-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (400 mg, 1.11 mmol), ácido 4-metoxifenil borónico (504 mg, 3.3 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio (II)-dicloro metano (PdCl₂(DPPF)) (100 mg, 0.12 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (1 ml) se agregan a 1,2-dimetoxietano (3 ml), y la mezcla se calienta a 170° C durante 10

20 minutos (reactor microondas). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se lleva a cabo filtración con Celita. El filtrado se extrae con diclorometano, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:

25 metanol = 100: 0 → 40: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo

tanto 230 mg de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona blanca en polvo (rendimiento: 61%).

Punto de fusión 211-212° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 5 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.90 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.72-7.73 (1H, m), 7.83 (1H, s), 10.50 (1H, brs)

- 10 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 68 a 85 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 67, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 68

- 15 5-Fluoro-2-metil-8-propoxi-3-piridin-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 190-192° C

¹H-RMN (DMSO-dg) dppm:

- 20 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.27 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 10.70 (1H, brs)

Ejemplo 69

- 25 5-Fluoro-2-metil-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 265-266° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 2.28 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.55 (2H, d, J=6.0 Hz), 10.72 (1H, brs)

5

Ejemplo 70

5-Fluoro-2-metil-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

10 Punto de fusión 167-168° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 2.25 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.83-6.92 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.31-7.38 (4H, m), 10.64 (1H, brs)

15 Ejemplo 71

3-(4-Etilfenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 221-222° C

20 ¹H-RMN (DMSO-d₅) dppm:

0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.82-6.89 (1H, m), 7.08-7.22 (5H, m), 10.53 (1H, brs)

25 Ejemplo 72

5-Fluoro-2-metil-8-propoxi-3-tiofen-2-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 233-234° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.86-

5 7.20 (4H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 10.70 (1H, brs)

Ejemplo 73

3-(4-Dimetilaminofenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

10 Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 255-257° C

¹H-RMN (DMSO- d₆) dppm:

1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.91 (6H, s), 4.11 (2H, t,

J=6.6 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.11-

15 7.17 (1H, m), 10.45 (1H, brs)

Ejemplo 74

5-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

20 Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 196-197° C

¹H-RMN (DMSO- d₆) dppm:

1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 2.25 (3H, s), 4.12 (2H, t, 6.8 Hz), 6.84-

6.92 (1H, m), 7.15-7.29 (5H, m), 10.06 (1H, brs)

25

Ejemplo 75

3-(2,4-Dimetoxifenil)-5-fluoro-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 100-101° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

- 5 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-1.86 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.51-6.59 (2H, m), 6.80-6.94 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 10.47 (1H, brs)

Ejemplo 76

10

5-Fluoro-3-furano-2-il-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 203-204° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

- 15 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.78-1.89 (2H, m), 2.47 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.52-6.54 (1H, m), 6.67-6.69 (1H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.67-7.68 (1H, m), 10.66 (1H, m)

Ejemplo 77

20

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (n-hexano-acetato de etilo)

Punto de fusión 170-171° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

- 25 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 10.11 (1H, brs)

Ejemplo 78

5-Fluoro-3-furano-2-il-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

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

5 Punto de fusión 134-136° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.59-6.65 (2H, m),
7.21-7.33 (2H, m), 7.81 (1H, m), 10.08 (1H, brs)

10 Ejemplo 79

3-(4-Dimetilaminofenil)-5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil- 1H-quinolin-4-ona

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

Punto de fusión 176-177° C

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.91 (2H, m), 2.94 (6H, s), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.75
(2H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 10.00 (1H, brs)

Ejemplo 80

20

3-(4-Etilfenil)-5-fluoro-8-propoxi-2-trifluorometil-1H- quinolin-4-ona

Polvo blanco (n-hexano-acetato de etilo)

Punto de fusión 187-188° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

25 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 2.62-2.71 (2H, q,
J=7.5 Hz), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.13-7.29 (6H, m), 10.23 (1H, brs)

Ejemplo 81

5-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-8-propoxi-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón (n-hexano-acetato de etilo)

5 Punto de fusión 154-155° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.10-7.31 (4H, m),
7.80-7.86 (1H, m), 8.08 (1H, s), 10.24 (1H, brs)

10 Ejemplo 82

5-Fluoro-8-propoxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

Polvo rojo pálido (n-hexano-acetato de etilo)

Punto de fusión 143-144° C

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.19-7.54 (6H, m),
10.44 (1H, brs)

Ejemplo 83

20

5-Fluoro-2-isopropil-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)

Punto de fusión 195-197° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

25 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.16 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 2.86-2.97 (1H,
m), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-7.22 (6H, m), 8.98 (1H, brs)

Ejemplo 84

5-Fluoro-3-furano-2-il-2-isopropil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo-n-hexano)

5 Punto de fusión 113-114° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.21(6H, d, J=7.0 Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m),
4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.48-6.54 (2H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m),
7.69-7.70 (1H, m), 9.29 (1H, brs)

10

Ejemplo 85

5-Fluoro-8-propoxi-3-tiofen-2-il-2-trifluorometil-1H-quinolin-4-ona

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

15 Punto de fusión 149-150° C

¹H-RMN (DMSO-de) dppm:

1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 4.11 (2H, t, 6.4 Hz), 7.10-7.30 (4H, m),
7.72-7.75 (1H, m), 10.52 (1H, brs)

20 Ejemplo 86

5-Fluoro-8-furano-2-il-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Se agregan 8-bromo-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (150 mg,
25 0.43 mmol), ácido 2-furano borónico (145 mg, 1.3 mmol), complejo de 1,1'-
bis(difenilfosfino)ferroceno dicloro paladio (II)-diclorometano (PdCl₂(DPPF)) (35
mg, 0.04 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (1 ml) a 1,2-

dimetoxietano (3 ml), y la mezcla se calienta a 180° C durante 10 minutos (reactor microondas). Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega diclorometano, y luego se lleva a cabo filtración con Celita. El filtrado se extrae con diclorometano y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza a partir de acetato de n-hexano-etilo para obtener por lo tanto 100 mg de 5-fluoro-8-furano-2-il-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona ligeramente naranja en polvo (rendimiento: 70%).

Punto de fusión 209-211° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

3.79 (3H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.96-7.00 (3H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81-7.93 (3H, m), 11.00 (1H, brs)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 87 y 88 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 86, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 87

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-tiofen-3-il-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 183-184° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

3.76 (3H, s), 6.93-7.09 (3H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.49-7.54 (3H, m), 7.76-7.80 (3H, m), 10.64 (1H, brs)

Ejemplo 88

8-Benzo[b]tiofen-2-il-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

5 Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 276-277° C

¹H-RMN (DMSO-d₅) dppm:

3.76 (3H, s), 6.84-6.92 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.84-7.99 (5H, m), 11.03 (1H, brs)

10

Ejemplo 89

Ácido 4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico

15 Se suspende 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1, 4-dihidroquinolin-3-il)benzoato de metilo (330 mg, 0.93 mmol) en un disolvente mezclado de etanol (3 ml) y THF (3 ml). Se agrega una solución acuosa hidróxido de litio 1.24 N (2 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y luego la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La capa
20 orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta secado bajo presión reducida para obtener por lo tanto 300 mg de ácido 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico blanco en polvo (rendimiento: 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

25 1.01-1.07(3H, t, J=7.3 Hz), 1.80-1.91(2H, m), 4.09-4.14(2H, t, J=6.4 Hz), 6.85-7.24(3H, m), 7.75-7.78(2H, m), 7.92-7.95(2H, m), 11.51(1H, brs), 12.84(1H, brs)

Ejemplo 90

5-Fluoro-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

5 Se agregan ácido 4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzoico (260 mg, 0.76 mmol), morfolina (99.5 mg, 1.14 mmol), WSC (189 mg, 0.99 mmol) y HOBT (151 mg, 0.99 mmol) a DMF (10 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de
10 columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo tanto 80 mg de 5-fluoro-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona blanca en polvo (rendimiento: 26%).

Punto de fusión 234-236° C

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 3.40-3.60 (8H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.89-6.98 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 11.41 (1H, brs)

20 Ejemplo 91

5-Fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se agrega hidruro de sodio (60% en aceite, 76 mg, 1.9 mmol) a una
25 solución de DMF (10 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (400 mg, 1.22 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agrega yoduro de metilo (225 mg, 1.6 mmol) a esta, y luego la mezcla

resultante se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. Se agregan agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la mezcla en dos capas. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio a anhidro, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo tanto 365 mg de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 72%).

10 Punto de fusión 147-148° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.98 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.77 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.08 (3H, s), 6.91-7.01 (3H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.96 (1H, s)

15 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 92 a 94 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 91, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 92

20

1-Etil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 123-125° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

25 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.52 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, s)

Ejemplo 93

1-(2-Etoxietil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

5 Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 108-109° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

0.96-1.09 (6H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.78 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.72 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s)

Ejemplo 94

1-Ciclopropilmetil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo amarillo pálido (n-hexano)

15 Punto de fusión 60-62° C

¹H-RMN (DMSO-U₆) dppm:

0.36-0.51 (4H, m), 1.07 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.26-1.30 (1H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.96-7.08 (3H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, s)

20

Ejemplo 95

5-Fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

25 Una solución de diclorometano (5 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (249 mg, 0.76 mmol) se enfría a -10° C en un baño frío de metanol. Se agrega tribromuro de bromuro 1 N (4.08 ml) a esta, y se agita la mezcla a

temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregan agua helada y diclorometano a la mezcla de reacción, y la materia insoluble resultante se recolecta mediante filtración. El filtrado se separa y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo y la sustancia que permanece en el filtro se mezclan, y la

5 mezcla se purifica mediante gel de sílice cromatografía de columna (diclorometano: metanol = 60: 1 $\rightarrow$ 25: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida. Se agrega acetato de etilo para cristalizar el residuo. Los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con acetato de etilo, y luego se secan para obtener por lo tanto 220 mg de 5-fluoro-3-(4- hidroxifenil)-8-propoxi-

10 1H-quinolin-4-ona amarilla pálida en polvo (rendimiento: 92%).

Punto de fusión 271-272° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=12.1Hz), 7.12 (1H, dd, J=3.9 Hz, J=8.8 Hz), 7.41

15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.20 (1H, brs)

Ejemplo 96

5-Fluoro-8-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-quinolin-4-ona

20

Se suspende 5-Fluoro-8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (1.0 g, 3.34 mmol) en diclorometano (40 ml), y la suspensión se enfría a -10° C en un baño frío de metanol. Se agrega tribromuro de boro 1 N (17 ml) a esta, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregan agua

25 helada y diclorometano a la mezcla de reacción, y la materia insoluble resultante se recolecta mediante filtración. La sustancia que permanece en el filtro se lava con agua, se seca y se purifica mediante gel de sílice cromatografía de columna

(diclorometano: metanol = 20: 1 $\rightarrow$ 8: 1 $\rightarrow$ acetato de etilo: metanol = 4: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida y acetato de etilo luego se agrega para cristalizar el residuo. Los cristales se recolectan mediante filtración, se lava con acetato de etilo, y se seca para obtener por lo tanto 360 mg de 5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-quinolin-4-ona gris pálida en polvo (rendimiento: 40%). Punto de fusión 303-305° C (descomposición)

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

6.74-6.82 (3H, m), 6.94 (1H, dd, J=4.1 Hz, J= 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (1H, s), 9.46 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 11.32 (1H, brs)

10

Ejemplo 97

5-Fluoro-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

15

Se agrega cloruro de aluminio (108 mg, 0.81 mmol) a una solución de diclorometano (5 ml) de 5-fluoro-3-(4-isopropoxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (120 mg, 0.31 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan agua y diclorometano a la mezcla de reacción, y se separan. La capa orgánica luego se lava con agua. La capa orgánica lavada se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol - 10: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo tanto 100 mg de 5-fluoro-3-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona blanca en polvo (rendimiento: 90%).

20

25

Punto de fusión 251-253° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01-1.07(3H, t, J=7.4 Hz), 1.77-1.88(2H, m), 3.63(3H, s), 4.07- 4.12(2H, t, J=6.6 Hz), 6.33-6.43(2H, m), 6.84-6.90(1H, m), 7.02- 7.11(2H, m), 7.61-7.64(1H, m), 9.39(1H, s), 11.07(1H, brs)

- 5 El compuesto del siguiente Ejemplo 98 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo 97, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 98

- 10 5-Fluoro-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 208-209° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

- 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.43-
15 6.51 (2H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.95 (1H, s), 10.23 (1H, s),
11.93 (1H, brs)

Ejemplo 99

- 20 5-Fluoro-8-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

- Se agrega ácido clorhídrico 2N (6.0 ml) a una solución de etanol (18 ml) de 5-fluoro-8-metoximetoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (350 mg, 1.06 mmol). Se agita la mezcla a 55° C durante 1 hora. La mezcla agitada se enfría a temperatura
25 ambiente, y se agrega hidrato de sodio 1N (11.6 ml) a esta para obtener un pH de 3 a 4. La mezcla en la que se ajusta el pH se concentra bajo presión reducida, y el residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice

(diclorometano: metanol = 50: 1→20: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se cristaliza a partir de etanol, se recolecta mediante filtración, se lava con etanol, y se seca para obtener por lo tanto 165 mg de 5-fluoro-8-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona marrón oscura pálida en polvo (rendimiento: 54%).

Punto de fusión 270-272° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

3.75 (3H, s), 6.79 (1H, dd, J=8.5 Hz, J= 12.1Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 10.60 (1H, brs), 11.40 (1H, brs)

Ejemplo 100

5-Fluoro-3-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se suspende 3-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)tiofen-2-carbaldehído (120 mg, 0.39 mmol) en etanol (5 ml), y se agrega borohidruro de sodio (19.24 mg) a la suspensión. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega diclorometano a la mezcla de reacción, que se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener por lo tanto 110 mg de 5-fluoro-3-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona blanca en polvo (rendimiento: 82%). Punto de fusión 181-184° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.47 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.48 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.87-6.96 (1H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.88 (1H, s), 11.36 (1H, brs)

5 Ejemplo 101

5-Fluoro-8-(3-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Se agregan 8-(3-Benciloxipropoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona (1.95 g, 4.49 mmol) y 10% de paladio carbono (720 mg) a etanol (50 ml). Se agita la mezcla a 50° C durante 7.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) y se somete a reducción catalítica. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se conduce filtración con Celita para remover el disolvente. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo luego se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 80: 1 -* 20: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se concentra hasta secado para obtener por lo tanto 820 mg de 5-fluoro-8-(3-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona sólida amorfa marrón oscura pálida (rendimiento: 53%).

20 ¹H-RMN (DMSOd₆) dppm:

1.92-2.02 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.20 (2H, t, J=6.2Hz), 4.59 (1H, brsj, 6.84-6.95 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J=3.9 Hz, J= 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, s), 11.27 (1H, brs)

25 El compuesto del siguiente Ejemplo 102 se prepara en la misma forma como el anterior Ejemplo 101, utilizando materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 102

5-Fluoro-8-(2-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo blanco (acetato de etilo)

5 Punto de fusión 216-218° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.19 (3H, d, J=6.2Hz), 3.76 (3H, s), 3.82-4.12 (3H, m), 5.25 (1H, brs), 6.84-6.96 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=3.9 Hz, J= 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, s), 11.20 (1H, brs)

10

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 103 y 104 se preparan en la misma forma como el anterior Ejemplo 1, utilizando materiales de partida correspondientes.

15 Ejemplo 103

5-Cloro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión 194-196° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

20 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.80-1.87 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, s), 11.23 (1H, brs)

Ejemplo 104

25

5-Bromo-8-ciclopentiloxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona

Polvo marrón pálido (etanol)

Punto de fusión 213-215° C

¹H-RMN (DMSO-d₆) dppm:

1.59-1.70 (2H, m), 1.71-2.00 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.97-5.00 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz),

5 7.81 (1H, s), 11.20 (1H, brs)

Prueba farmacológica 1

Evaluación de mejora de disfunción mitocondrial utilizando estirpes celulares de

10 neuroblastoma humanas SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

En las estirpes celulares de neuroblastoma humanas SH-SY5Y en las cuales se daña la actividad mitocondrial mediante el tratamiento MPP⁺ (Bollimuntha S. et al., J Biol Chem, 280, 2132-2140 (2005) y Shang T. et al., J Biol
15 Chem, 280, 34644-34653 (2005)), la mejora de la disfunción mitocondrial se evalúa sobre la base del valor de la medición de la actividad de oxidación reducción mitocondrial utilizando tinte fluorescente Alamar Blue después de la
adición del compuesto (Nakai M. et al, Exp Neurol, 179, 103-110 (2003)).

20 Las estirpes celulares de neuroblastoma humanas SH-SY5Y se cultivan en Medio Eagle Modificado Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal (DMEM que contiene 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina como antibióticos) a 37° C en la presencia de 5% dióxido de carbono. Se dispersan las células en una placa de 96 pozos recubierta con poli-D-lisina en una
25 concentración de 3-6 x 10⁴ células/cm² (cantidad media: 100 µl/pozo), y se cultivan en el anterior medio durante dos días. Adicionalmente, se carga el medio en un DMEM que contiene 1% de un complemento de N₂ (N₂-DMEM) o a un medio (100

μl/pozo) en el que se disuelve 1.5 mM MPP⁺. Las células se cultivan allí durante 39 a 48 horas, y luego se somete a un sistema de medición de actividad de oxidación reducción mitocondrial. Un compuesto de muestra que se ha disuelto previamente en en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se diluye con N₂-DMEM, y se
5 agrega en un volumen de 10 μl/pozo 24 horas antes de la medida de actividad (concentración del compuesto final: 0.01 a 1 μg/ml).

Después de remoción del medio mediante succión, se agrega una solución de sal balanceada que contiene 10% de Alamar Blue (154 mM de cloruro de sodio,
10 5.6 mM de cloruro de potasio, 2.3 mM de cloruro de calcio, 1.0 mM de cloruro de magnesio, 3.6 mM de bicarbonato de sodio, 5 mM de glucosa, 5 mM de HEPES, pH 7.2) en un volumen de 100 μl/pozo, y se hacen reaccionar en una incubadora a 37° C durante 1 hora. Se detecta la intensidad fluorescente utilizando un detector fluorescente (un producto de Hamamatsu Photonics K.K., longitud de onda de
15 excitación 530 nm, medición de longitud de onda 580 nm) para medir por lo tanto la actividad de oxidación reducción mitocondrial.

La intensidad fluorescente del pozo de las células cultivadas en un medio que contiene MPP⁺ y en cada uno de los compuestos de muestra se evalúa
20 relativamente con base en 100% de una intensidad fluorescente del pozo de las células cultivadas en un medio que contiene solo DMSO (concentración final: 0.1%). Cuando los grupos celulares inducidas por MPP⁺ exhiben mayor intensidad de fluorescencia que los grupos celulares cultivados en solo DMSO, el compuesto de prueba se juzga que tiene la actividad mejorada de la disfunción mitocondrial.

Tabla 1

Evaluación de mejora de disfunción mitocondrial utilizando estirpes celulares de neuroblastoma humanas SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺)

5

Compuesto de Prueba	Intensidad de Fluorescencia (%)					
	Concentración (µg/ml)	0	0.01	0.03	0.1	0.3
Compuesto de Ejemplo 1	50	51	62	70	66	64
Compuesto de Ejemplo 3	51	54	63	70	78	74
Compuesto de Ejemplo 4	47	56	61	70	72	59
Compuesto de Ejemplo 6	53	59	71	85	88	83
Compuesto de Ejemplo 21	46	52	59	63	74	57
Compuesto de Ejemplo 24	54	60	70	82	78	84
Compuesto de Ejemplo 25	41	46	56	66	50	24
Compuesto de Ejemplo 30	46	50	54	69	64	56
Compuesto de Ejemplo 38	45	45	57	59	48	31
Compuesto de Ejemplo 34	60	69	74	77	78	87
Compuesto de Ejemplo 35	63	75	88	99	95	65
Compuesto de Ejemplo 36	59	63	65	74	71	91
Compuesto de	57	64	73	78	70	61

Compuesto de Prueba	Intensidad de Fluorescencia (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Concentración (µg/ml)						
Ejemplo 37						
Compuesto de	54	66	67	86	81	78
Ejemplo 38						
Compuesto de	53	60	64	76	70	72
Ejemplo 40						
Compuesto de	49	51	58	71	73	82
Ejemplo 47						
Compuesto de	48	53	56	67	60	67
Ejemplo 53						
Compuesto de	50	53	56	67	66	54
Ejemplo 59						
Compuesto de	61	70	65	85	80	86
Ejemplo 61						
Compuesto de	55	66	62	79	84	80
Ejemplo 62						
Compuesto de	56	58	65	74	75	85
Ejemplo 63						
Compuesto de	56	55	65	74	72	77
Ejemplo 64						
Compuesto de	57	66	72	83	77	60
Ejemplo 66						
Compuesto de	53	56	57	67	71	63
Ejemplo 70						
Compuesto de	50	56	61	73	78	72
Ejemplo 71						
Compuesto de	46	52	59	68	61	39
Ejemplo 86						
Compuesto de	58	63	66	79	63	51
Ejemplo 87						
Compuesto de	55	65	69	81	82	83
Ejemplo 91						

Compuesto de Prueba	Intensidad de Fluorescencia (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Concentración (µg/ml)						
Compuesto de Ejemplo 92	55	63	75	77	69	55
Compuesto de Ejemplo 93	58	66	79	86	80	69
Compuesto de Ejemplo 94	51	56	67	69	59	41
Compuesto de Ejemplo 100	53	56	56	71	73	84

Prueba farmacológica 2

Evaluación de actividad protectora neuronal dopaminérgica utilizando ratón C57BL/6 tratado con 1-metil-4-fenil 1,2,3,6-tetrahidro piridina (MPTP)

5

10

15

Utilizando un ratón que tiene neuronas dopaminérgicas lesionadas por MPTP (Chan P. et al., J Neurochem, 57,348-351 (1991)), la actividad neuroprotectora de la dopamina se evalúa con base en los contenidos de dopamina y niveles de proteína de la hidroxilasa tirosina (TH) y transportador de dopamina (DAT) (es decir, las proteínas marcadoras neuronales dopaminérgicas) en la región del cuerpo estriado del cerebro después de la administración del compuesto (Mori A. et al., Neurosci Res, 51, 265-274(2005)). Un ratón C57BL/6 macho (proporcionado por Japan Charles River Inc, 10 a 12 semanas) se utiliza como un animal de prueba. La MPTP se disuelve en una solución de fisiológica de tal manera que la concentración llega a ser 4 mg/ml, y luego se administra al ratón subcutáneamente en un volumen de 10 ml/kg. El compuesto de prueba se suspende en 5% de una goma arábica/solución de sal fisiológica (w/v) de tal manera que se puede obtener un compuesto que tiene una concentración de 1

mg/ml. Cada uno de los compuestos de prueba o disolventes de los mismos se administra oralmente al ratón después de 30 minutos, 24 horas, y 48 horas de la administración de MPTP. Se decapita el ratón después de 72 horas de la administración de MPTP, se remueve el cerebro, y se disecta cada lado del cuerpo
5 estriado.

El estriado izquierdo se utiliza como una muestra para detectar el nivel de proteína mediante análisis de inmunotransferencia Western. Se homogeniza cada tejido en una solución de sacarosa de amortiguador HEPES (sacarosa 0.32 M, 4
10 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina, 5 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinina, 20 $\mu\text{g/ml}$ de inhibidor de tripsina, 4 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina, 0.2 mM de cloruro de fenilmetanosulfonilo, 2 mM de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), 2 mM de ácido etilenglicol bis (β aminoetil éter) tetraacético, 20 mM de HEPES, pH 7.2), y ensayado para proteína utilizando un equipo de ácido bicinconínico para ensayo de proteína (proporcionado por Pierce
15 Corporation). Cada muestra homogenizada, que tiene una cantidad igual de proteína que se ha disuelto en una solución de amortiguador de muestra de Laemmli, se somete a electrofóresis a través de geles de poliacrilamida de dodecilsulfato de sodio. La proteína separada por electrofóresis se transfiere eléctricamente a membranas de fluoruro polivinilideno. Se hacen reaccionar las
20 membranas con anticuerpo primario específico para TH, DAT, y proteínas de mantenimiento, es decir, la subunidad $\alpha 1$ de otros son subproductos de Na^+/K^+ -ATPasa y actina (Na^+/K^+ -ATPasa, un producto de UpState Biotechnology Inc.; otros son productos de Chemi-Con Corporation). Posteriormente, se fija un anticuerpo secundario etiquetado con peroxidasa de rábano (un producto de
25 Amersham K.K.) para cada anticuerpo primario, y se detecta la quimioluminiscencia asociada con la actividad de enzima de la peroxidasa utilizando película de rayos X. La densidad de la banda de proteína en la película

se analiza utilizando un densitómetro (un producto de Bio-rad Laboratories Inc.) para obtener el valor TH relativo a Na^+/K^+ -ATPasa y el valor DAT relativo a actina.

El cuerpo estriado derecho, el peso de tejido del cual se mide
5 inmediatamente después de la disección, se utiliza como una muestra de análisis para determinar el contenido de dopamina. Se homogeniza cada tejido en una solución de ácido perclórico 0.1 N que contiene isoproterenol como una sustancia estándar interna de la medición, utilizando un homogenizador ultrasónico mientras que se enfría con hielo. El sobrenadante obtenido de 20,000 g de homogenato que
10 se ha centrifugado a 4° C durante 15 minutos se somete a una cromatografía líquida de alto desempeño con una columna de fase inversa (un producto de Eicom Corporation). Una fase móvil 15% de metanol ácido cítrico 0.1 M/solución amortiguadora de acetato de sodio 0.1 M (que contiene 190 mg/l 1-sodio octansulfonato, 5 mg/l de EDTA, pH 3.5) se corría a una velocidad de 0.5 ml/min, y
15 se detecta el pico de dopamina de cada muestra utilizando un detector electroquímico (voltaje aplicado +750 mV vs. Ag/AgCl, un producto de Eicom Corporation). Con referencia al pico de dopamina identificado, el contenido de dopamina por peso de tejido se calcula en cada muestra utilizando software de análisis (un producto de Gilson Inc.).

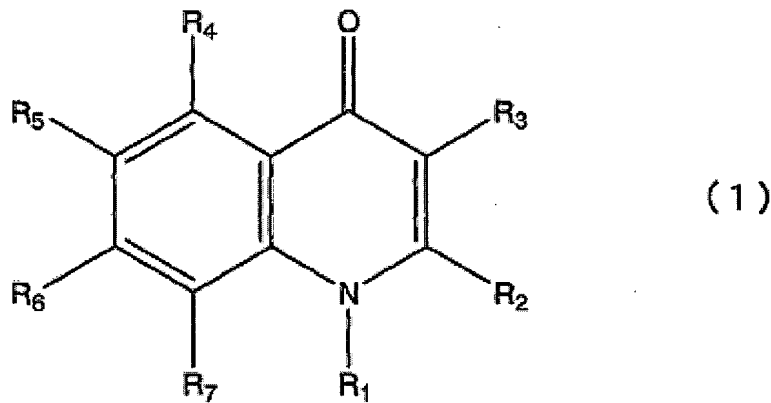
20

En ambos análisis, el valor de la muestra derivada de los ratones inducidos por MPTP en los cuales solo se administra el compuesto de prueba o el disolvente se expresa con relación al valor de la muestra derivada de los ratones sin tratamiento con MPTP (100%). Se analizan los valores estadísticamente utilizando
25 un sistema de análisis estadístico no clínico. Los valores de la probabilidad significativa < 0.05 se definen como estadísticamente significativos. En los ratones inducidos por MPTP, cuando el grupo de fármaco de prueba muestra un

incremento en el nivel de proteína comparado con el grupo disolvente, y se observa una diferencia significativa entre estos grupos en el ensayo t, se considera el fármaco de prueba por tener actividad neuroprotectora de dopamina.

REIVINDICACIONES

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



o una sal del mismo,

en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior cicloalquilo C₃₋₈, o un grupo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alquilo inferior sustituido por halógeno;

R₃ representa un grupo fenilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, cada uno de los grupos se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de los siguientes(1) a (16) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el anterior R₃:

- (1) grupos alquilo inferiores,
- (2) grupos alcoxi inferiores,
- (3) grupos alcoxi inferiores sustituidos por halógeno,

- (4) un grupo fenoxi,
- (5) grupos alquiltio inferiores,
- (6) un grupo hidroxí,
- (7) grupos alquilo inferiores alcoxi,
- 5 (8) átomos de halógeno,
- (9) grupos alcanoilo inferiores,
- (10) grupos alcanoilcarbonilo inferiores,
- (11) grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores.
- 10 (12) grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores,
- (13) grupos cicloalquilo C₃₋₈ alcoxi inferiores,
- (14) grupos pirrolidinil carbonilo,
- (15) grupos morfolinil carbonilo, y
- 15 (16) un grupo carboxilo;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

20 R₇ representa uno cualquiera de los grupos (1) a (15) adelante;

- (1) un grupo hidroxí,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi inferior,
- 25 (4) un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno,
- (5) un grupo hidroxialcoxi inferior,
- (6) un grupo alcoxi inferior alcoxi inferior,

(7) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo inferiores, grupos alcoxi inferiores alquilo inferiores, y grupos cicloalquilo C₃₋₈ inferiores,

(8) un grupo aminoalcoxi inferior opcionalmente sustituido en el grupo amino con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo inferiores, grupos alcanilo inferiores, grupos alquilsulfonilo inferiores, y grupos carbamilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores,

(9) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₈,

(10) un grupo alcoxi inferior cicloalquilo C₃₋₈,

(11) un grupo tetrahidrofuril alcoxi inferior ,

(12) un grupo alquiltio inferior,

(13) un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de grupos morfolinilo, grupos pirrolidinilo, grupos furilo, grupos tienilo, y grupos benzotienilo,

(14) un grupo alcoxi inferior fenilalcoxi inferior, y

(15) un grupo pirrolidinil carbonilo.

2. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₃ representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los grupos se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste de los siguientes (1), (2), (6), y (8) en el anillo aromático o heterocíclico representado por el anterior

5

R₃:

(1) grupos alquilo inferiores,

(2) grupos alcoxi inferiores,

(6) un grupo hidroxilo, y

10

(8) átomos de halógeno;

R₄ representa un átomo de halógeno;

R₅ representa un átomo de hidrógeno;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

15

R₇ representa uno cualquiera de los grupos (3), (4), y (7) adelante:

(3) un grupo alcoxi inferior,

(4) un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno, y

(7) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo inferiores

20

3. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste de:

25

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1-metil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

3-(2,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,

5-fluoro-8-isopropoxi-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
3-(2,4-diclorofenil)-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
5-fluoro-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
5
5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona,
8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1H-quinolin-4-ona,
5-fluoro-8-propoxi-3-piridin-4-il-1H-quinolin-4-ona,
10
5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(N-metil-N-propilamino)-1H-quinolin-4-ona, y
5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-(4,4,4-trifluorobutoxi)-1H-quinolin-4-ona.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función de las mitocondrias, que comprende como un ingrediente activo un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el ítem 5, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil,

degeneración nigroestriatal, parálisis supranuclear progresiva, acinesia pura, enfermedad de Alzheimer. enfermedad de Pick, enfermedad priónica, degeneración corticobasal, enfermedad de cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Huntington, corea-acantocitosis, corea hereditaria benigna, coreatetosis paroxística, temblor hereditario, mioclonía hereditaria, síndrome de Gilles de La Tourette, síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación muscular por distonía, atetosis, tortícolis espasmódico, síndrome de Meige, parálisis cerebral, enfermedad de Wilson, enfermedad de Segawa, síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxónica, atrofia palidal, degeneración espinocerebelosa, atrofia cortical cerebral. atrofia cerebelosa tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker , Ataxia de Friedreich, síndrome de Roussy-Levy, síndrome de May-White, ataxia cerebelosa congénita, ataxia episódica hereditaria, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva espinal, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesia espástica hereditaria,iringomielia, iringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walquer, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson , mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionada del grupo que consiste de infarto cerebral y hemorragia cerebral.

7. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona del grupo que consiste de lesión de médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daño por radiación, y enfermedades desmielinizantes seleccionados del grupo que consiste de esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, mileitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

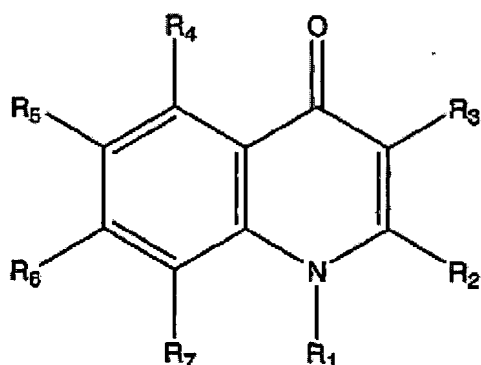
8. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad inducida por deterioro de la función de las mitocondrias se selecciona del grupo que consiste de síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome mixto de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía, demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debido a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonía, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, enfermedad de Twinkle, enfermedad de POLG, mioglobulinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia de complejo I, deficiencia de complejo II, atrofia del nervio óptico, deficiencia de complejo IV infantil fatal, deficiencia de ADN mitocondrial, síndrome de deficiencia de ADN mitocondrial, encefalomiелopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidemia, mioglobulinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármaco,

esquizofrenia, trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, episodio mezclado, trastornos distímicos, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión posparto, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión superpuesta y falla renal aguda.

9. Uso de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 como un fármaco.

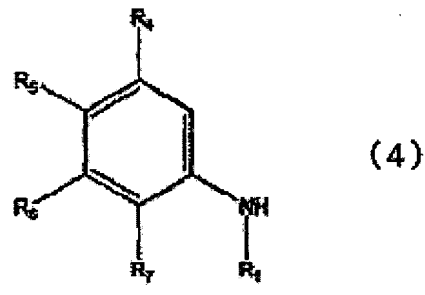
10. Un método para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función de las mitocondrias, que comprende administrar un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 a un humano o un animal.

11. Un proceso para producir un compuesto de quinolona de Fórmula General (1)

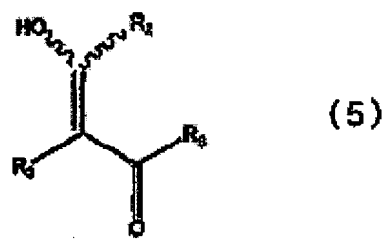


(1)

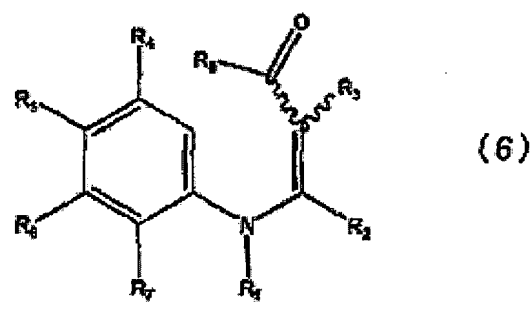
o una sal del mismo, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General (4)



5 en donde R₁, R₄, R₅, R₆ y R₇ se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 1, con un compuesto representado por la Fórmula General (5)



10 en donde R₂ y R₃ se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 1, y R₈ representa un grupo alcoxi inferior, dando por lo tanto un compuesto intermedio representado por la Fórmula General (6)



15 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se definen cada uno anteriormente ; y se somete el compuesto resultante a una reacción de ciclización.

COMPUESTO DE QUINOLONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA**RESUMEN**

5 La presente invención proporciona un compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1) o una sal del mismo, en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, etc.; R₂ representa un átomo de hidrógeno, etc.; R₃ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, etc.; R₄ representa un átomo de halógeno; R₅ representa un átomo
10 de hidrógeno o átomo de halógeno; R₆ representa un átomo de hidrógeno; y R₇ representa un grupo hidroxilo, etc. El compuesto de quinolona tiene un efecto de mejora funcional, que suprime la progresión de disfunción neurológica al inhibir la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o proteger las neuronas de dopamina de la etiología de la enfermedad, prolongando por lo tanto el periodo
15 antes de que comience la primera administración.

20

25

SGD\SGD\ID-246950\WPC14055

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, E - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

domiciliado (s) en/of 9, Kandatsukasacho 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

140 55
5933

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts
done by representatives without a power of attorney.



Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of November, 2003

en/in Japan

por/by Suji YAMASHITA, Operating Officer of OISUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma

Signature



APOSTILLE

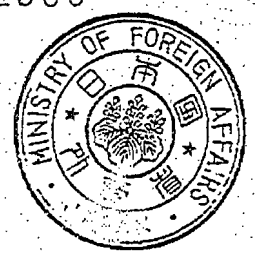
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
2. This public document has been signed by Miyotaro TSUJIMOTO
3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at Osaka
6. DEC. 10. 2003
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 04300

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



登録平成 15 年第 728 号



当公証人は次の認証をする。

大塚製菓株式会社

執行役員 山下 修司

上記の者は代理人三枝英二により当公証人の
面前でこの証書の署名を自認した。_____

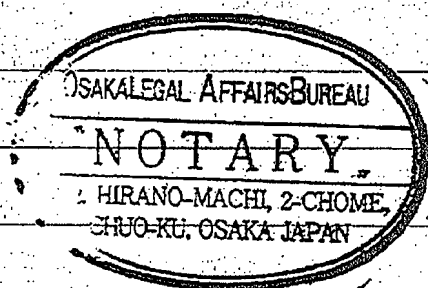
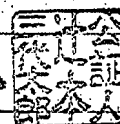
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて
設立された会社であることを東京法務局
発行の証明書によって相違ないことが認められ
るものである。_____

平成 15 年 12 月 9 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号(沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 公証人役場



登 平 河 12 年 能 22 年

當公歸人於水之端

大 愛 變 奏 村 先 會 上

後發眼 市下 物也

の人は公堂のよび二英三三人異分を考の通上

面議にこの調書の綴り名の類を認む。

日本国京畿千代田区千代田

上田の地蔵堂の建立に關する

臨江府志

祭行の禮盟によつて、一に諸藩なることが認められた

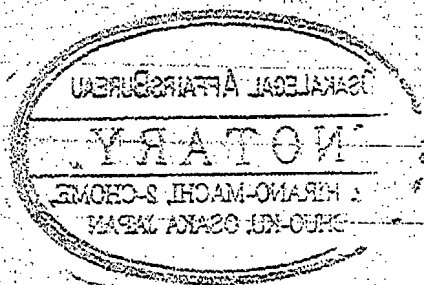
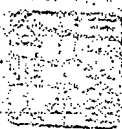
01 02 03 04 05 06

平 宣 年 四 月 廿 五 日 普 益 人 參 藥 房 謹 啟

大 学 中 央 区 平 理 工 学 院 学 生 学 习 生 活 调 查 表

大英新嘉坡總督

人 王 公



大風浪裏大風浪裏大風浪裏大風浪裏

151
Registration No. 728-2003

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

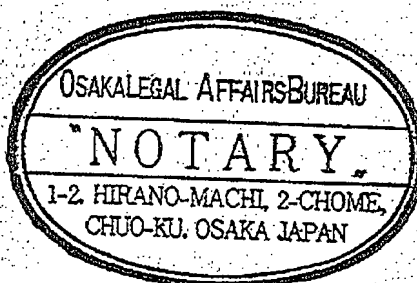
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Shuji YAMASHITA on the attached REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY ;

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-85353, Japan and was established under the laws of Japan, as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 9th day of December, 2003


Miyotaro TSUJIMOTO

Notary
Osaka Legal Affairs Bureau



総第 2828 号

証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

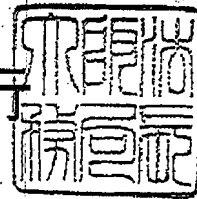
平成 15 年 12 月 9 日付

平成 15 年 登簿 第 728 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 15 年 12 月 10 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 小池 信行



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.10

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.12/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER.

Dado y firmado el 19 noviembre de 2003 en Japón.

Por: Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma: (Ilegible)

Registro No. 728 - 2003

CERTIFICADO

Yo, el abajo firmante, por el presente se certifico:

Que Eiji SAEGUSA, apoderado de Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SAEGUSA ha reconocido como genuina la firma de Shiji YAMASHITA impuesta en el documento de REPRESENTACIÓN Y PODER anexo;

Que la sociedad arriba mencionada es una sociedad ubicada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, y fue establecida bajo las leyes de Japón, según verificación del certificado expedido por la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio.

Dado hoy 9 de diciembre de 2003

(Firma) Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

(Sello ovalado de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio)

OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

2828

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido ejecutado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 03.12.10

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Japón
- Este documento público:
2. ha sido firmado por Miyotaro TSUJIMOTO
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Miyotaro TSUJIMOTO, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. el 10 de diciembre de 2003
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04300 ✓
9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.
10. Firma (Firma) Tsutomu HIGUCHI, por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 14055-841-001-9

WPCL 002F - ID 2263

DIC 31/03

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 28.12.03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

LIBRO DE REGISTRO

400221
Eduardo
GOVERNADOR DEL
LAS FUENTES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JAN -5 P 12: 07

DE LEGALIZACION
GOBIERNO DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LOS FIRMANTES
Walter Pérez
Walter Pérez
COINCIDEN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 05 ENE 2004



155

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

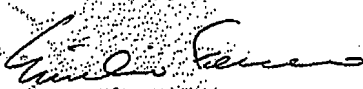
Poderdante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Poder conferido el : 19/11/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N° 23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, 04 NOV 2008
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparado(aron) Emilio Pérez
Guillermo Rodríguez
Guillermo Rodríguez
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
2138019 PP-31428
3345634 PP-2333
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Guillermo Rodríguez
Juz Clemencia Rodríguez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0068428	
				Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 12:18:18	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196843290	10/07/2013	9.875.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00	
				\$450.000.00	
=====					
SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-170797- -00000-0000 Fecha: 2013-07-18 16:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 157 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-000239- -00009-0000 Fecha: 2013-07-18 16:31:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 157					
Código: 14055-841-028-2					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Julio 10 de 2013 - 12:18:28					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0067657	
				Bogotá D.C., Julio 09 de 2013 - 11:15:46	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	562582683	09/07/2013	15.490.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5					
					
No. 13-170797- -00000-0000					
Fecha: 2013-07-18 16:31:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 10-000239- -00009-0000					
Fecha: 2013-07-18 16:31:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 157					
Colo: 14055-841-028-2.					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Julio 9 de 2013 - 11:15:50					