



Q4

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-239

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTO DE QUINOLONA Y COMPOSICION FARMACEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

DOMICILIO

TOKIO, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

T.A.B. Com
Fr 06-01-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón

Domicilio: Tokio, Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☐
☐

NIT
Otro
Cual

☐
☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☒
☐

NIT
Otro
Cual

☐
☐

Número 35.456.344 T.P 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Kenji OTSUBO
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-7-1, , Doshomachi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

2. Yuji OCHI
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-7-1, , Doshomachi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

3. Masami NAKAI
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-7-1, , Doshomachi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

4. Atsushi MORI
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-7-1, , Doshomachi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

- 5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/060804
Publicación Internacional No. WO 2008/150029 A1

Fecha: 06 de junio de 2008
Fecha: 11 de diciembre de 2008
- 6

Título (54)
COMPUESTO DE QUINOLONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 407/004

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
JP

(32) Fecha
06 de junio de 2007

(31) Número de Solicitud
2007-150819

9

Comprobante de pago No.: 09-93-927

Fecha: 15 de diciembre de 2009

Comprobante de pago No.: 09-93,956

Fecha: 15 de diciembre de 2009

Comprobante de pago No.: 09-93,983

Fecha: 15 de diciembre de 2009

Comprobante de pago No.: 09-93,929

Fecha: 15 de diciembre de 2009

Comprobante de pago No.: 09-96,150

Fecha: 21 de diciembre de 2009

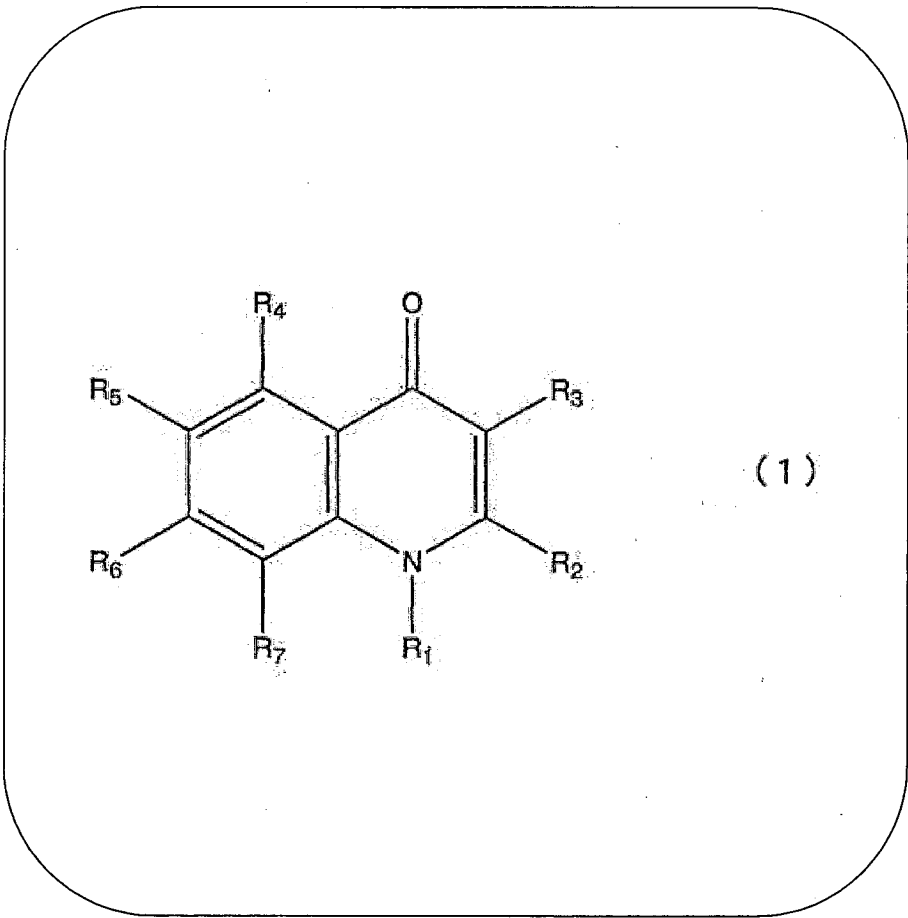
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima primera reivindicación por \$26.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/150029 A1

Descripción:

Páginas 103 en el idioma original

Páginas 133 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

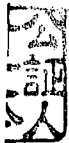
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como 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 aquél. 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;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, 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 or 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





6.

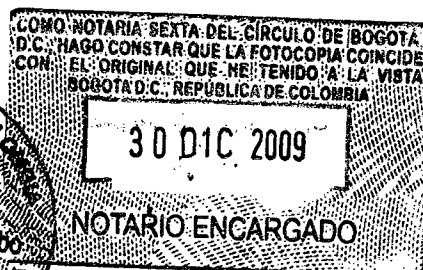
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos 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.

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, 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 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

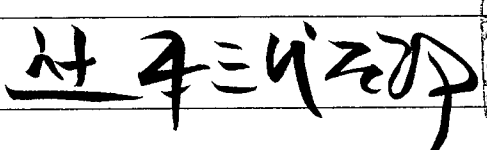
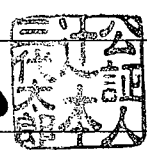
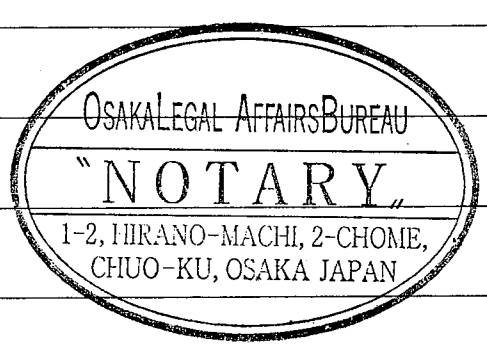
Signature

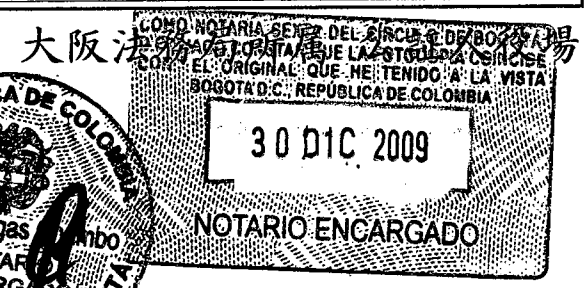


公証人

公証人

7

登簿平成 21 年第 387 号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
知的財産部部長 鮫澤由夫
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 21 年 6 月 26 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  




公
信
人

大
人

第 788 号 第 12 号 第 12 号

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

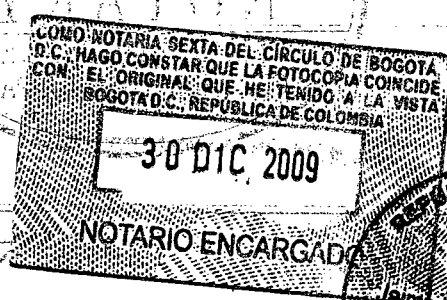
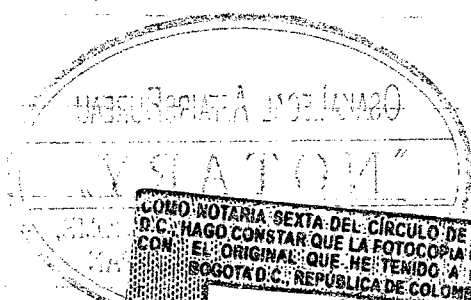
公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人 公 信 人 公 信 人

公 信 人

755/11-11-11



公 信 人 公 信 人 公 信 人



8.

Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

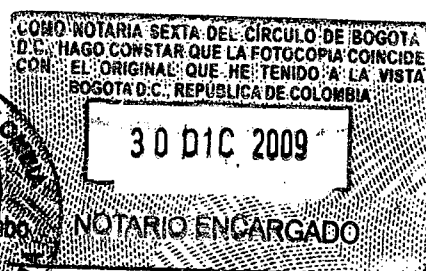
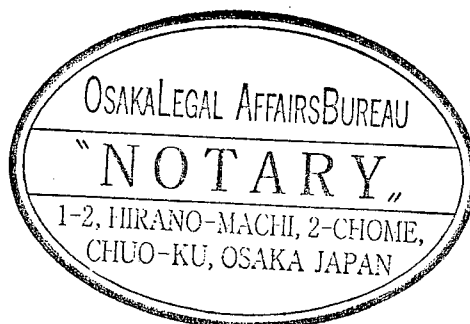
I, the undersigned, hereby certify :

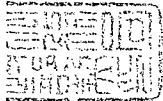
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan ; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009


Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 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。

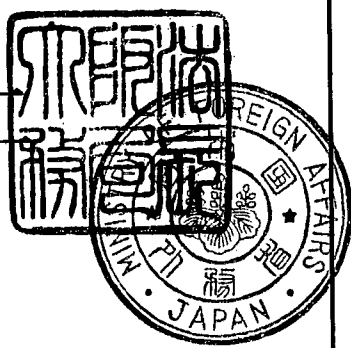
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN. 26 2009

M. Kawahito

平成 21 年 6 月 26 日 日

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二

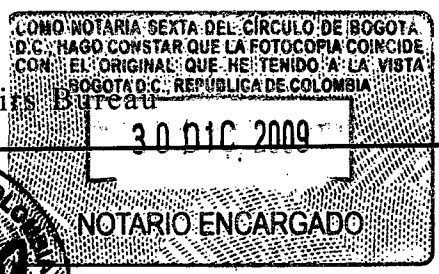


CERTIFICATE

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 JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

016576

2009 AGO -3 A 10:12

Jose Diaz
CUMPLIDA LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

REALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA

Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$30.00



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

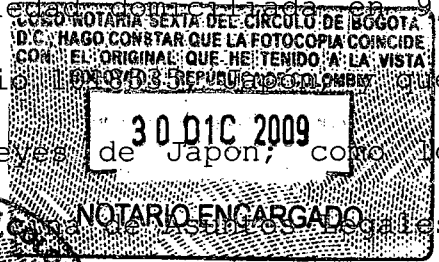
Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:
que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por el Consulado General de Colombia de Tokio.



Fechado hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

11

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

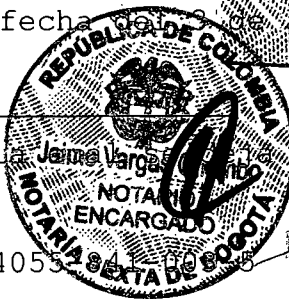
Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por

Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número **016576** con fecha del 2 de agosto de 2009

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

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055



Díaz F. Ulloa
DIEGO F. NARINHO
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/150029 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 407/04 (2006.01) C07D 215/233 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **MORI, Atsushi** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(21) International Application Number:

PCT/JP2008/060804

(74) Agents: **Saegusa & Partners** et al.; Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 (JP).

(22) International Filing Date: 6 June 2008 (06.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2007-150819 6 June 2007 (06.06.2007) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [JP/JP]; 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

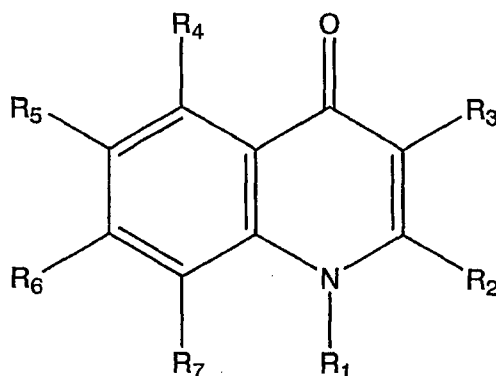
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **OTSUBO, Kenji** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **OCHI, Yuji** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). **NAKAI, Masami** [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION



(1)

(57) Abstract: The present invention provides a quinolone compound represented by General Formula (1) or a salt thereof, wherein R₁ represents a hydrogen atom, etc.; R₂ represents a hydrogen atom, etc.; R₃ represents a phenyl group optionally being substituted with one or more substituents, etc.; R₄ represents a halogen atom; R₅ represents a hydrogen atom or halogen atom; R₆ represents a hydrogen atom; and R₇ represents a hydroxyl group, etc. The quinolone compound have a functional improvement effect, which suppresses progression of neurological dysfunction by inhibiting the chronic progression of Parkinson's disease or protecting dopamine neurons from the disease etiology, thereby prolonging the period before first administration begins.

WO 2008/150029 A1

-1-

DESCRIPTION

QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a quinolone compound
5 and a pharmaceutical composition.

BACKGROUND ART

Parkinson's disease is a chronic, progressive
neurodegenerative disease that generally develops after middle
age. Initial symptoms include unilateral resting tremor, akinesia
10 and rigidity. The tremors, akinesia, and rigidity are called the
three major signs of Parkinson's disease, and each of them are
caused by the selective death of dopaminergic neurons projected
from the substantia nigra to the striatum. The etiology of the
disease is still unknown; however, accumulated evidence suggests
15 that an impaired energy-generating system accompanied by abnormal
mitochondrial function of nigrostriatal dopaminergic neurons
triggers the neurodegenerative disorder of the disease. The
mitochondrial dysfunction has been assumed to subsequently cause
oxidative stress and failure of calcium homeostasis, thereby
20 resulting in neurodegeneration (Ann.N.Y.Acad.Sci.991:111-
119(2003)).

Treatments of Parkinson's disease are roughly
classified into medical management (medication) and surgical
management (stereotaxic operation). Of these, medication is an
25 established therapy and regarded as a basic treatment. In the
medication, a symptomatic therapeutic agent is used to compensate
for the nigrostriatal dopaminergic neuronal function denatured by
Parkinson's disease. L-dopa exhibits the most remarkable
therapeutic effects. It is said that no agent exceeds the
30 effectiveness of L-dopa. Currently, L-dopa is used together with
a dopa decarboxylase inhibitor to prevent the metabolism thereof
in the periphery, and the desired clinical effects have been
obtained.

However, one disadvantage of the L-dopa treatment is
35 that after several years of usage, the decrement of the

durability and stability of the drug's efficacy results in the recurrence of movement disorders such as dyskinesia and daily fluctuation. Moreover, digestive side effects such as nausea and vomiting brought on by the excess release of dopamine, 5 circulatory organ problems such as orthostatic hypotension, tachycardia and arrhythmia, and neurological manifestations such as hallucinations, delusions and distractions have been a cause for concern.

Thus, in order to decrease the L-dopa preparation 10 dosage and thereby reducing the side effects, multidrug therapies, in which dopamine receptor agonists, dopamine metabolism enzyme inhibitors, dopamine releaser, central anticholinergic agents and the like are used in combination, are employed. Such therapeutic advances remarkably improve prognoses; even now, however, there 15 is no fundamental cure for Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. Medication must be taken for the rest of the patient's life, and the aforementioned drawbacks - decreased efficacy during long-term administration, side effects, and uncontrollable disease progression - can result from L-dopa 20 monotherapy. In addition, it is difficult to expect dramatic effects, even during the employment of multidrug therapies.

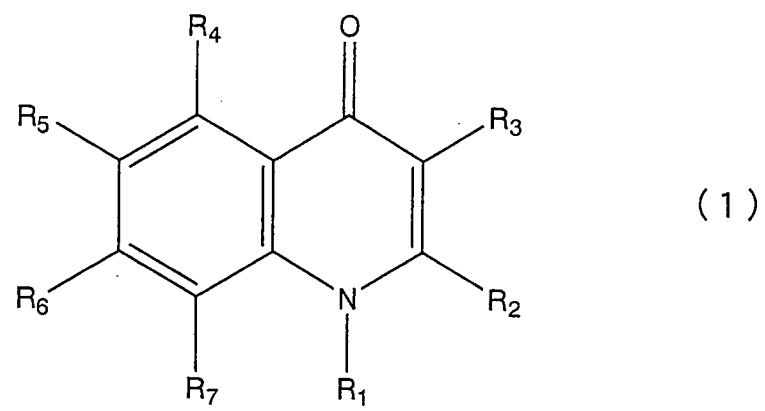
DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention aims to provide a novel compound that has a functional improvement effect and suppresses of 25 neurological dysfunction by inhibiting the chronic progression of Parkinson's disease or protecting dopamine neurons from the disease etiology, thereby prolonging the period before first L-dopa administration begins.

The present inventors carried out extensive research to 30 accomplish the aforementioned object, and as a result, they succeeded in producing a compound represented by the following General Formula (1), which comprises protecting and improving mitochondrial functional activity, and protecting and repairing neuron activity. The present invention has been accomplished 35 based on the above findings.

The present invention provides a quinolone compound , a pharmaceutical composition comprising said compound, a use of said compound, a method for treating or preventing a disorder, and a process for producing said compound, as described in Item 1 to 11 below.

Item 1. A quinolone compound represented by General Formula (1)



10

or a salt thereof,

wherein R₁ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkyl group, or a lower alkoxy lower alkyl group;

15

R₂ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a halogen-substituted lower alkyl group;

20

R₃ represents a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, or a pyridyl group, each of the groups optionally being substituted with one or more groups selected from the group consisting of the following (1) to (16) on the aromatic or heterocyclic ring represented by the above R₃:

25

- (1) lower alkyl groups,
- (2) lower alkoxy groups,
- (3) halogen-substituted lower alkoxy groups,
- (4) a phenoxy group,
- (5) lower alkylthio groups,
- (6) a hydroxy group,
- (7) hydroxy lower alkyl groups,

- (8) halogen atoms,
(9) lower alkanoyl groups,
(10) lower alkoxy carbonyl groups,
(11) amino groups optionally substituted with one or more lower
5 alkyl groups,
(12) carbamoyl groups optionally substituted with one or more
lower alkyl groups,
(13) cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkoxy groups,
(14) pyrrolidinyl carbonyl groups,
10 (15) morpholinyl carbonyl groups, and
(16) a carboxyl group;

R₄ represents a halogen atom;

R₅ represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R₆ represents a hydrogen atom; and

- 15 R₇ represents any one of groups (1) to (15) below:

- (1) a hydroxy group,
(2) a halogen atom,
(3) a lower alkoxy group,
(4) a halogen-substituted lower alkoxy group,
20 (5) a hydroxy lower alkoxy group,
(6) a lower alkoxy lower alkoxy group,
(7) an amino group optionally substituted with one or more
members selected from the group consisting of lower alkyl groups,
lower alkoxy lower alkyl groups, and cyclo C₃₋₈ alkyl groups,
25 (8) an amino lower alkoxy group optionally substituted on the
amino group with one or more members selected from the group
consisting of lower alkyl groups, lower alkanoyl groups, lower
alkyl sulfonyl groups, and carbamoyl groups optionally
substituted with one or more lower alkyl groups,
30 (9) a cyclo C₃₋₈ alkyloxy group,
(10) a cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkoxy group,
(11) a tetrahydrofuryl lower alkoxy group,
(12) a lower alkylthio group,
(13) a heterocyclic group selected from the group consisting of
35 morpholinyl groups, pyrrolidinyl groups, furyl groups, thienyl

groups, and benzothienyl groups,

(14) a phenyl lower alkoxy lower alkoxy group, and

(15) a pyrrolidinyl carbonyl group.

5 Item 2. A quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to item 1,

 wherein R₁ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;

 R₂ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;

10 R₃ represents a phenyl group or a pyridyl group, each of the groups optionally being substituted with one or two groups selected from the group consisting of the following (1), (2), (6), and (8) on the aromatic or heterocyclic ring represented by the above R₃:

- 15 (1) lower alkyl groups,
 (2) lower alkoxy groups,
 (6) a hydroxy group, and
 (8) halogen atoms;

 R₄ represents a halogen atom;

20 R₅ represents a hydrogen atom;

 R₆ represents a hydrogen atom; and

 R₇ represents any one of groups (3), (4), and (7)

below:

- (3) a lower alkoxy group,
25 (4) a halogen-substituted lower alkoxy group, and
 (7) an amino group optionally substituted with one or two lower alkyl groups

 Item 3. A quinolone compound of General Formula (1) or a
30 salt thereof according to item 2 selected from the group consisting of:

- 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
35 5-fluoro-8-isopropoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,

3-(2,4-dichlorophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
8-ethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
5 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
8-cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-8-propoxy-3-pyridin-4-yl-1H-quinolin-4-one,
10 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(N-methyl-N-propylamino)-1H-quinolin-4-one, and
5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-quinolin-4-one.

15 Item 4. A pharmaceutical composition comprising a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to item 1 as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 Item 5. A prophylactic and/or therapeutic agent for neurodegenerative diseases, diseases induced by neurological dysfunction, or diseases induced by deterioration of mitochondrion function, comprising as an active ingredient a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof
25 according to item 1.

Item 6. A prophylactic and/or therapeutic agent according to item 5, wherein the neurodegenerative disease is selected from the group consisting of Parkinson's disease,
30 Parkinson's syndrome, juvenile parkinsonism, striatonigral degeneration, progressive supranuclear palsy, pure akinesia, Alzheimer's disease, Pick's disease, prion disease, corticobasal degeneration, diffuse Lewy body disease, Huntington's disease, chorea-acanthocytosis, benign hereditary chorea, paroxysmal
35 choreoathetosis, essential tremor, essential myoclonus, Gilles de

la Tourette's syndrome, Rett's syndrome, degenerative ballism, dystonia musculorum deformance, athetosis, spasmodic torticollis, Meige syndrome, cerebral palsy, Wilson's disease, Segawa's disease, Hallervorden-Spatz syndrome, neuroaxonal dystrophy, 5 pallidal atrophy, spino-cerebellar degeneration, cerebral cortical atrophy, Holmes-type cerebellar atrophy, olivopontocerebellar atrophy, hereditary olivopontocerebellar atrophy, Joseph disease, dentatorubropallidoluysian atrophy, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, Friedreich's Ataxia, 10 Roussy-Levy syndrome, May-White syndrome, congenital cerebellar ataxia, hereditary episodic ataxia, ataxia telangiectasia, amyotrophic lateral sclerosis, progressive bulbar palsy, spinal progressive muscular atrophy, spinobulbar muscular atrophy, Werdnig-Hoffmann disease, Kugelberg-Welander disease, hereditary 15 spastic paraparesis, syringomyelia, syringobulbia, Arnold-Chiari malformation, Stiffman syndrome, Klippel-Feil syndrome, Fazio-Londe syndrome, lower myelopathy, Dandy-Walker syndrome, spina bifida, Sjogren-Larsson syndrome, radiation myelopathy, age-related macular degeneration, and cerebral apoplexy selected from 20 the group consisting of cerebral infarction and cerebral hemorrhage.

Item 7. A prophylactic and/or therapeutic agent according to item 5, wherein the disease induced by neurological 25 dysfunction is selected from the group consisting of spinal cord injury, chemotherapy-induced neuropathy, diabetic neuropathy, radiation damage, and demyelinating diseases selected from the group consisting of multiple sclerosis, acute disseminated 30 leucoencephalopathy, subacute sclerosing panencephalitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and Guillain-Barre syndrome.

Item 8. A prophylactic and/or therapeutic agent 35 according to item 5, wherein the disease induced by deterioration

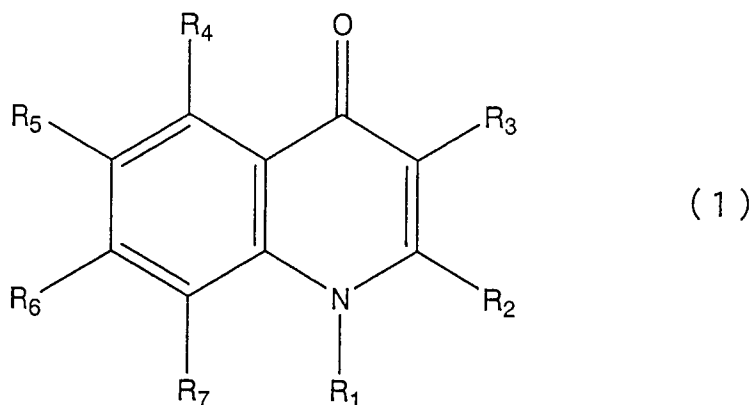
of mitochondrion function is selected from the group consisting of Pearson's syndrome, diabetes, deafness, malignant migraine, Leber's disease, MELAS, MERRF, MERRF/MELAS overlap syndrome, NARP, pure myopathy, mitochondrial cardiomyopathy, myopathy, dementia, 5 gastrointestinal ataxia, acquired sideroblastic anemia, aminoglycoside-induced hearing loss, complex III deficiency due to inherited variants of cytochrome b, multiple symmetrical lipomatosis, ataxia, myoclonus, retinopathy, MNGIE, ANT1 disease, Twinkle disease, POLG disease, recurrent myoglobinuria, SANDO, 10 ARCO, complex I deficiency, complex II deficiency, optic nerve atrophy, fatal infantile complex IV deficiency, mitochondrial DNA deficiency, mitochondrial DNA deficiency syndrome, Leigh's encephalomyelopathy, chronic-progressive-external-ophthalmoplegia syndrome (CPEO), Kearns-Sayre syndrome, encephalopathy, 15 lactacidemia, myoglobinuria, drug-induced mitochondrial diseases, schizophrenia, major depression disorder, bipolar I disorder, bipolar II disorder, mixed episode, dysthymic disorders, atypical depression, seasonal affective disorders, postpartum depression, minor depression, recurrent brief depressive disorder, 20 intractable depression/chronic depression, double depression and acute renal failure.

Item 9. Use of a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to item 1 as a drug.

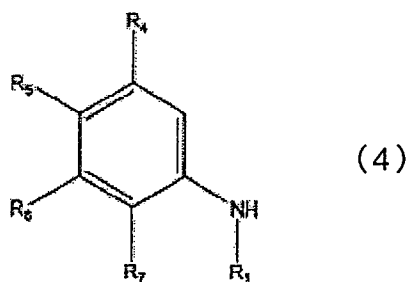
25

Item 10. A method for treating or preventing neurodegenerative diseases, diseases induced by neurological dysfunction, or diseases induced by deterioration of mitochondrion function, comprising administering a quinolone 30 compound of General Formula (1) or a salt thereof according to item 1 to a human or an animal.

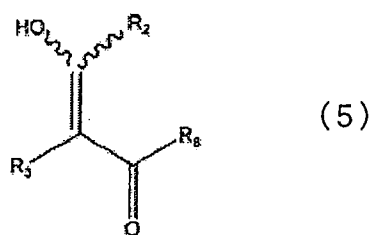
Item 11. A process for producing a quinolone compound of General Formula (1)



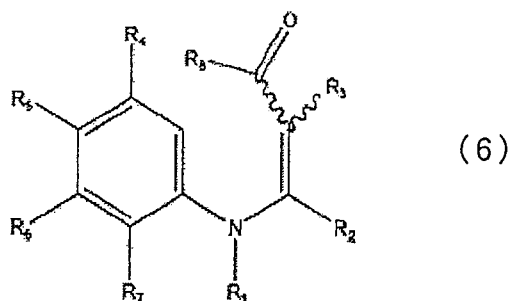
or a salt thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each defined above in item 1, comprising reacting a compound
5 represented by General Formula (4)



wherein R_1 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each defined above in item 1,
with a compound represented by General Formula (5)
10



wherein R_2 and R_3 are each defined above in item 1, and R_8 represents a lower alkoxy group, thereby giving an intermediate compound represented by General Formula (6)
15



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each defined above; and
 subjecting the resulting compound to a cyclization reaction.

5 Specific examples of groups in General Formula (1) are
 as follows.

Examples of lower alkyl groups include straight or
 branched C_{1-6} (preferably C_{1-4}) alkyl groups such as methyl, ethyl,
 n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-
 10 pentyl, 1-ethylpropyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 1,2,2-
 trimethylpropyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, isohexyl, 3-
 methylpentyl, etc.

Examples of C_{3-8} cycloalkyl groups include cyclopropyl,
 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, etc.

15 Examples of cyclo C_{3-8} alkyl lower alkyl groups include
 the lower alkyl groups substituted with one to three (preferably
 one) cyclo C_{3-8} alkyl group(s) described above.

Examples of lower alkoxy groups include straight or
 branched C_{1-6} (preferably C_{1-4}) alkoxy groups such as methoxy,
 20 ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy,
 sec-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, n-hexyloxy,
 isohexyloxy, 3-methylpentyloxy, etc.

Examples of lower alkoxy lower alkyl groups include the
 lower alkyl groups substituted with one to three (preferably one)
 25 lower alkoxy group(s) described above.

Examples of halogen atoms include fluorine, chlorine,
 bromine, and iodine.

Examples of halogen-substituted lower alkyl groups

include the lower alkyl groups substituted with one to seven halogen atom(s), preferably one to three halogen atom(s). Examples thereof include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, bromomethyl, dibromomethyl, dichlorofluoromethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, heptafluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, heptafluoroisopropyl, 3-chloropropyl, 2-chloropropyl, 3-bromopropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, 4,4,4,3,3-pentafluorobutyl, 4-chlorobutyl, 4-bromobutyl, 2-chlorobutyl, 5,5,5-trifluoropentyl, 5-chloropentyl, 6,6,6-trifluorohexyl, 6-chlorohexyl, perfluorohexyl, etc.

Examples of halogen-substituted lower alkoxy groups include the lower alkoxy groups substituted with one to seven halogen atom(s), preferably one to three halogen atom(s). Examples thereof include fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, bromomethoxy, dibromomethoxy, dichlorofluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy, heptafluoropropoxy, heptafluoroisopropoxy, 3-chloropropoxy, 2-chloropropoxy, 3-bromopropoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxy, 4-chlorobutoxy, 4-bromobutoxy, 2-chlorobutoxy, 5,5,5-trifluoropentoxy, 5-chloropentoxy, 6,6,6-trifluorohexyloxy, 6-chlorohexyloxy, etc.

Examples of lower alkylthio groups include alkylthio groups wherein the alkyl moiety is the lower alkyl group mentioned above.

Examples of hydroxy lower alkyl groups include the above-mentioned lower alkyl groups substituted with one to three (preferably one) hydroxy group(s).

Examples of lower alkanoyl groups include straight or branched C₁₋₆ (preferably C₁₋₄) alkanoyl groups such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, tert-

butylcarbonyl, hexanoyl, etc.

Examples of lower alkoxy carbonyl groups include alkoxy carbonyl groups wherein the alkoxy moiety is the lower alkoxy group mentioned above.

5 Examples of amino groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups include amino groups optionally substituted with one or two lower alkyl group(s) described above.

10 Examples of carbamoyl groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups include carbamoyl groups optionally substituted with one or two lower alkyl group(s) described above.

Examples of cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkyl groups include the above-mentioned lower alkyl groups substituted with one to three (preferable one) cyclo C₃₋₈ alkyl group(s) described above.

15 Examples of hydroxy lower alkoxy groups include the above-mentioned lower alkoxy groups substituted with one to three (preferably one) hydroxy group(s).

20 Examples of lower alkoxy lower alkoxy groups include the above-mentioned lower alkoxy groups substituted with one to three (preferably one) lower alkoxy group(s) described above.

25 Examples of amino groups optionally substituted with one or more members selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkoxy lower alkyl groups, and cyclo C₃₋₈ alkyl groups include amino groups optionally substituted with one or two members selected from the group consisting of the above-mentioned lower alkyl groups, the above-mentioned lower alkoxy lower alkyl groups, and the above-mentioned cyclo C₃₋₈ alkyl groups.

30 Examples of lower alkyl sulfonyl groups include alkyl sulfonyl groups wherein the alkyl moiety is the lower alkyl group mentioned above.

35 Examples of amino lower alkoxy groups optionally substituted on an amino group with one or more members selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkanoyl groups, lower alkyl sulfonyl groups, and carbamoyl groups

optionally substituted with one or more lower alkyl groups include the lower alkoxy groups substituted with one to three (preferably one) amino group(s). Here, the amino lower alkoxy group is optionally substituted on an amino group with one or two members selected from the group consisting of the above-mentioned lower alkyl groups, the above-mentioned lower alkanoyl groups, the above-mentioned lower alkyl sulfonyl groups, carbamoyl groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups mentioned above.

10 Examples of cyclo C₃₋₈ alkyloxy groups include groups in which the cyclo C₃₋₈ alkyl group and an oxygen atom are bonded.

 Examples of tetrahydrofuryl lower alkoxy groups include the above-mentioned lower alkoxy groups substituted with one to three (preferably one) tetrahydrofuryl group(s).

15 Examples of lower alkylthio groups include alkylthio groups wherein the alkyl moiety is the lower alkyl group mentioned above.

 Examples of phenyl lower alkoxy groups include the above-mentioned lower alkoxy groups substituted with one to three (preferably one) phenyl group(s).

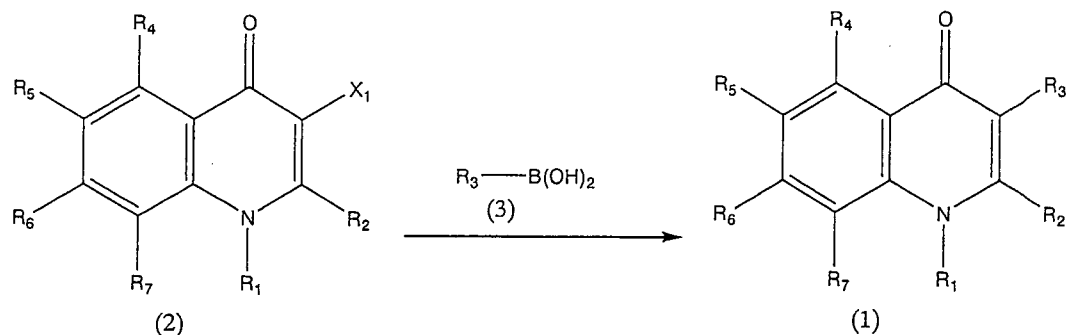
20 Examples of phenyl lower alkoxy lower alkoxy groups include the above-mentioned lower alkoxy groups substituted with one to three phenyl lower alkoxy group(s) (preferably one) described above.

25 The process of producing the compound of the invention is described below in detail.

 The quinolone compound represented by General Formula (1) (hereinafter also referred to as Compound (1)) can be produced by various methods; for example, by a method according to the following Reaction Scheme 1 or 2.

30

Reaction Scheme 1



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above, and X_1 represents a halogen atom.

5 Examples of halogen atoms represented by X_1 include fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

 Preferable leaving groups in the reaction include halogen. Among these, iodine is particularly preferable.

 Compound (1) can be prepared by reacting the compound
 10 of General Formula (2) and the compound of General Formula (3) in an inert solvent or without using any solvents, in the presence or absence of a basic compound, in the presence of a palladium catalyst.

 Examples of inert solvents include water; ether-based
 15 solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and isopropanol; ketone-based solvents
 20 such as acetone and methyl ethyl ketone; and polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

 Palladium compounds used in the reaction are not
 25 particularly limited, but include, for example, tetravalent palladium catalysts such as sodium hexachloropalladate (IV) tetrahydrate and potassium hexachloropalladate (IV); divalent palladium catalysts such as palladium (II) chloride, palladium (II) bromide, palladium (II) acetate, palladium (II)

acetylacetonato, dichlorobis(benzonitrile)palladium (II),
dichlorobis(acetonitrile)palladium (II),
dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II),
dichlorotetraammine palladium (II), dichloro(cycloocta-1,5-
5 diene)palladium (II), palladium (II) trifluoroacetate, and 1,1'-
bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II)-
dichloromethane complex; zerovalent palladium catalysts such as
tris(dibenzylideneacetone)₂ palladium (0),
tris(dibenzylideneacetone)₂ palladium (0) chloroform complex, and
10 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), etc. These palladium
compounds are used singly or in combinations of two or more.

In the reaction, the amount of the palladium catalyst
is not particularly limited, but is typically in the range from
0.000001 to 20 moles in terms of palladium relative to 1 mol of
15 Compound (2). The amount of the palladium catalyst is preferably
in the range from 0.0001 to 5 moles in terms of palladium
relative to 1 mol of Compound (2).

This reaction advantageously proceeds in the presence
of a suitable ligand. Examples of ligands of the palladium
20 catalyst include, for example, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-
binaphthyl(BINAP), tri-*o*-tolylphosphine,
bis(diphenylphosphino)ferrocene, triphenylphosphine, tri-*t*-
butylphosphine, and 9,9-dimethyl-4,5-
bis(diphenylphosphino)xanthene (XANTPHOS). These ligands are used
25 singly or in combinations of two or more.

The proportion of the palladium catalyst and ligand is
not particularly limited. The amount of the ligand is about 0.1
to about 100 moles per mole of the palladium catalyst, and
preferably about 0.5 to about 15 moles per mole of the palladium
30 catalyst.

Various known inorganic and organic bases can be used
as basic compounds.

Inorganic bases include, for example, alkali metal
hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium
35 hydroxide, and lithium hydroxide; alkali metal carbonates such as

sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and lithium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, and potassium hydrogencarbonate; alkali metals such as sodium and potassium; phosphates such as sodium phosphate and potassium phosphate; amides such as sodium amide; and alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride.

Organic bases include, for example, alkali metal lower alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, and potassium t-butoxide, and amines such as triethylamine, tripropylamine, pyridine, quinoline, piperidine, imidazole, N-ethyldiisopropylamine, dimethylaminopyridine, trimethylamine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), etc.

Such basic compounds can be used singly or in combinations of two or more. More preferable basic compounds used in the reaction include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and lithium carbonate.

A basic compound is usually used in an amount of 0.5 to 10 moles per mole of Compound (2), and preferably 0.5 to 6 moles per mole of Compound (2).

Compound (3) is usually used in an amount of at least about 1 mole per mole of Compound (2), and preferably about 1 to about 5 moles per mole of Compound (2).

The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

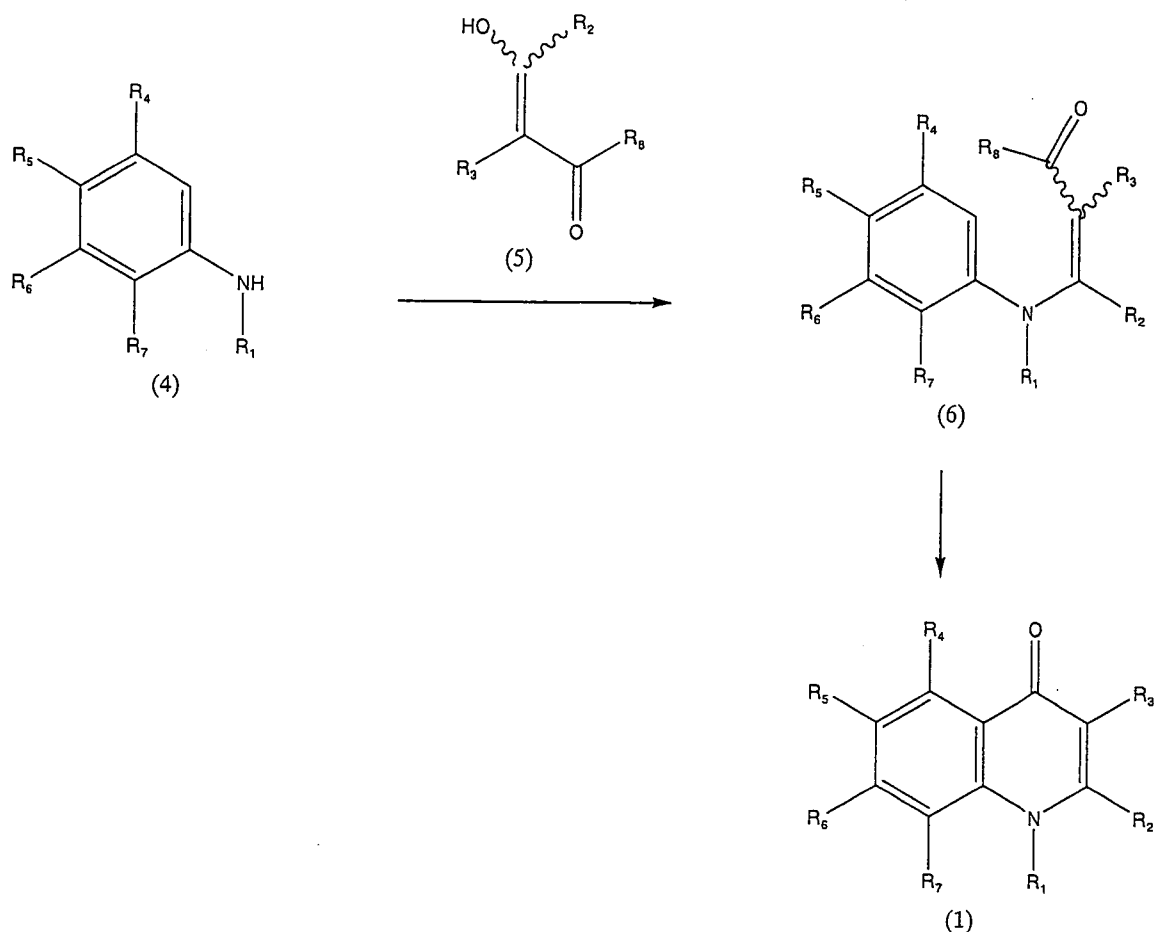
The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours. The reaction is also achieved by heating at 100 to 200°C for 5 minutes to 1 hour using

a microwave reactor.

The compound represented by General Formula (3), which is used as a starting material in Reaction Scheme 1 is an easily available known compound. The compound represented by General

5 Formula (2) includes a novel compound, and the compound is produced in accordance with Reaction Scheme 6 shown below.

Reaction Scheme 2



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined

10 above, and R_8 represents a lower alkoxy group.

The lower alkoxy group represented by R_8 in General Formula (5) has the same definition as described above.

The compounds represented by General Formulae (4) and (5) are reacted in an inert solvent or without using any solvents,

15 in the presence or absence of an acid catalyst, thereby giving an intermediate compound represented by General Formula (6). Then, the resulting compound was cyclized to produce the compound represented by General Formula (1).

Examples of inert solvents include water; ether-based solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and isopropanol; and polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

Various kinds of known acid catalysts can be used, including toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, xylene sulfonic acid, sulfuric acid, glacial acetic acid, boron trifluoride, acidic ion exchangers, etc. These acid catalysts can be used singly or in combinations of two or more.

Among such acids, acidic ion exchangers are preferably used. Examples of acidic ion exchangers include polymeric cation exchangers available from the market such as Lewatit S100, Zeo-karb 225, Dowex 50, Amberlite IR120, or Amberlyst 15 and like styrene sulfonic acid polymers; Lewatit PN, Zeo-karb 215 or 315, and like polysulfonic acid condensates; Lewatit CNO, Duolite CS100, and like m-phenolic carboxylic acid resins; or Permutit C, Zeo-karb 226 or Amberlite IRC 50, and like polyacrylates. Of these, Amberlyst 15 is particularly preferred.

An oxide catalyst is usually used in an amount of 0.0001 to 100 moles per mole of Compound (4), and preferably 0.5 to 6 moles per mole of Compound (4).

In Reaction Scheme 2, Compound (5) is usually used in an amount of at least about 1 mole per mole of Compound (4), and preferably about 1 to about 5 moles per mole of Compound (4).

The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

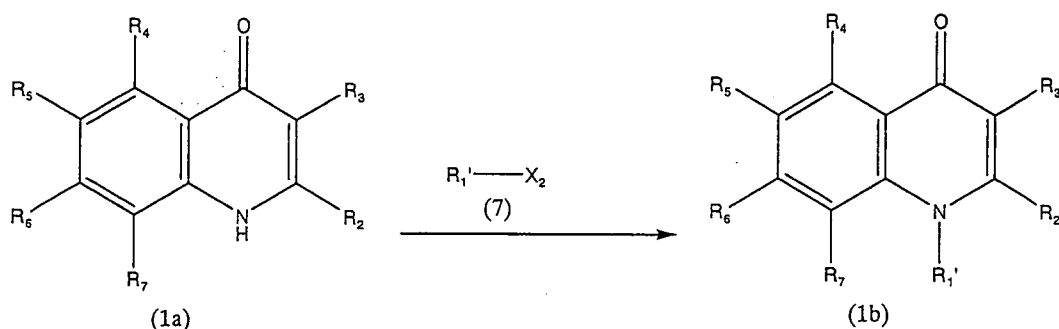
The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C. During the reaction, azeotropic removal of water is conducted until the

reaction water generation is completed. The reaction is usually finished in about 1 to about 30 hours.

The process of producing the compound of General Formula (1) via a cyclization reaction of the intermediate compound represented by General Formula (6) can be employed by heating the compound in a solvent such as diphenyl ether, or by heating the compound in the absence of a solvent. The reaction is conducted at 150 to 300°C for 5 minutes to 2 hours.

The compound represented by General Formula (4), used as a starting material in Reaction Scheme 2 described above is a known compound or can be produced easily using a known compound. The compound represented by General Formula (5) includes a novel compound, and the compound is manufactured in accordance with, for example, the methods shown in Reaction Scheme 4 and Reaction Scheme 5 described above.

Reaction Scheme 3



wherein R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above, and R_1' is a group represented by R_1 other than hydrogen, and X_2 represents a group that undergoes the same substitution reaction as that of a halogen or a halogen atom.

Halogens represented by X_2 in General Formula (1a) include the halogen atom described above. Groups that undergo the same substitution reaction as that of the halogen atoms represented by X_2 include lower alkyl sulfonyloxy groups, aryl sulfonyloxy groups, aralkyl sulfonyloxy groups, etc.

Examples of lower alkyl sulfonyloxy groups include straight or branched C_{1-6} alkyl sulfonyloxy groups, such as methane sulfonyloxy, ethane sulfonyloxy, n-propane sulfonyloxy,

isopropane sulfonyloxy, n-butane sulfonyloxy, tert-butane sulfonyloxy, n-pentane sulfonyloxy, and n-hexane sulfonyloxy.

Examples of aryl sulfonyloxy groups include naphthyl sulfonyloxy and phenyl sulfonyloxy optionally substituted on a phenyl ring with one to three group(s) selected from the group consisting of straight or branched C₁₋₆ alkyl groups, straight or branched C₁₋₆ alkoxy groups, nitro groups, and halogen atoms as a substituent. Examples of phenyl sulfonyloxy groups optionally substituted with the above substituent(s) include phenyl sulfonyloxy, 4-methylphenyl sulfonyloxy, 2-methylphenyl sulfonyloxy, 4-nitrophenyl sulfonyloxy, 4-methoxyphenyl sulfonyloxy, 2-nitrophenyl sulfonyloxy, 3-chlorophenyl sulfonyloxy, etc. Examples of naphthyl sulfonyloxy groups include α -naphthyl sulfonyloxy, β -naphthyl sulfonyloxy, etc.

Examples of aralkyl sulfonyloxy groups include phenyl-substituted straight or branched C₁₋₆ alkyl sulfonyloxy groups that may have, on the phenyl ring, one to three substituent(s) selected from the group consisting of straight or branched C₁₋₆ alkyl groups, straight or branched C₁₋₆ alkoxy groups, a nitro group and halogen atoms as a substituent, or naphthyl-substituted straight or branched C₁₋₆ alkyl sulfonyloxy groups. Examples of alkyl sulfonyloxy groups substituted with the above-mentioned phenyl group(s) include benzyl sulfonyloxy, 2-phenylethyl sulfonyloxy, 4-phenylbutyl sulfonyloxy, 4-methylbenzyl sulfonyloxy, 2-methylbenzyl sulfonyloxy, 4-nitrobenzyl sulfonyloxy, 4-methoxybenzyl sulfonyloxy, 3-chlorobenzyl sulfonyloxy, etc. Examples of alkyl sulfonyloxy groups substituted with the above-mentioned naphthyl group(s) include α -naphthylmethyl sulfonyloxy, β -naphthylmethyl sulfonyloxy, etc.

The compound represented by General Formula (1b) can be produced by the reaction of the compound represented by General Formula (1a) with the compound represented by General Formula (7) in an inert solvent or without using any solvents, in the presence or absence of a basic compound.

Examples of inert solvents include water; ether-based

solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents
5 such as methanol, ethanol, and isopropanol; ketone-based solvents such as acetone and methyl ethyl ketone; and polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

10 As a basic compound, various known inorganic bases and organic bases can be used.

Inorganic bases include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium hydroxide, and lithium hydroxide; alkali metal carbonates such as
15 sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and lithium carbonate; alkali metal hydrogen carbonates such as lithium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, and potassium hydrogen carbonate; alkali metals such as sodium and potassium; amides such as sodium amide; and alkali metal hydrides
20 such as sodium hydride and potassium hydride.

Organic bases include, for example, alkali metal lower alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, and potassium t-butoxide, and amines such as triethylamine, tripropylamine,
25 pyridine, quinoline, piperidine, imidazole, N-ethyl diisopropylamine, dimethylaminopyridine, trimethylamine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), etc.

30 Such basic compounds can be used singly or in combinations of two or more. More preferable basic compounds used in the reaction include inorganic bases such as sodium hydride and potassium hydride.

A basic compound is usually used in an amount of 0.5 to
35 10 moles per mole of Compound (1a), and preferably 0.5 to 6 moles

per mole of Compound (1a).

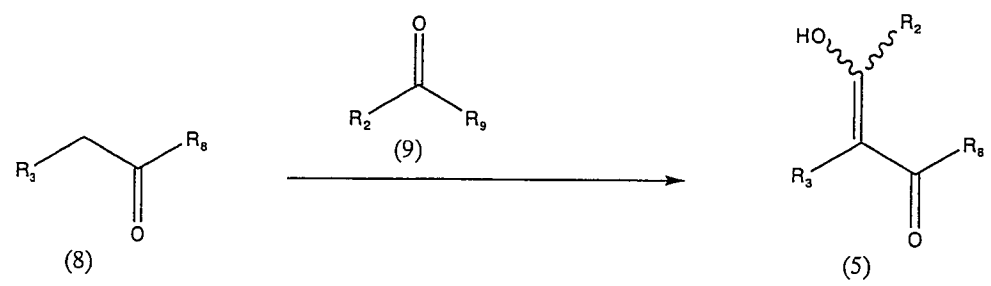
In Reaction Scheme 1, Compound (7) usually used in an amount of at least about 1 mole per mole of Compound (1a), and preferably about 1 to about 5 moles per mole of Compound (1a).

5 The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

10 The reaction proceeds usually at 0°C to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours.

The compound represented by General Formula (7), which is used as a starting material in Reaction Scheme 3 is an easily available known compound.

15 Compound (5) and Compound (2), which are the starting materials of the compound of the invention, include novel compounds, and can be produced by various methods; for example, by methods according to the following Reaction Schemes 4 to 6.
Reaction Scheme 4



20 wherein R₂, R₃, and R₈ are as defined above, and R₉ represents a lower alkoxy group.

The lower alkoxy group represented by R₉ in General Formula (9) has the same definition as described above.

25 The compound represented by General Formula (5) can be produced by the reaction of the compound represented by General Formula (8) with the compound represented by General Formula (9) in an inert solvent or without using any solvents, in the presence or absence of a basic compound.

30 Examples of inert solvents include water; ether-based solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-

dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and isopropanol; ketone-based solvents
5 such as acetone and methyl ethyl ketone; and polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

As a basic compound, various known inorganic bases and
10 organic bases can be used.

Inorganic bases include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium hydroxide, and lithium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and
15 lithium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, and potassium hydrogencarbonate; alkali metals such as sodium and potassium; amides such as sodium amide; and inorganic bases of alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium
20 hydride.

Organic bases include, for example, alkali metal lower alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide; potassium methoxide, potassium ethoxide, and potassium t-butoxide; and amines such as triethylamine, tripropylamine,
25 pyridine, quinoline, piperidine, imidazole, N-ethyl-diisopropylamine, dimethylaminopyridine, trimethylamine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), etc.

30 Such basic compounds can be used singly or in combinations of two or more. More preferable basic compounds used in the reaction include inorganic bases such as sodium hydride and potassium hydride.

A basic compound is usually used in an amount of about
35 1 to about 10 moles per mole of Compound (8), and preferably

about 1 to about 6 moles per mole of Compound (8)

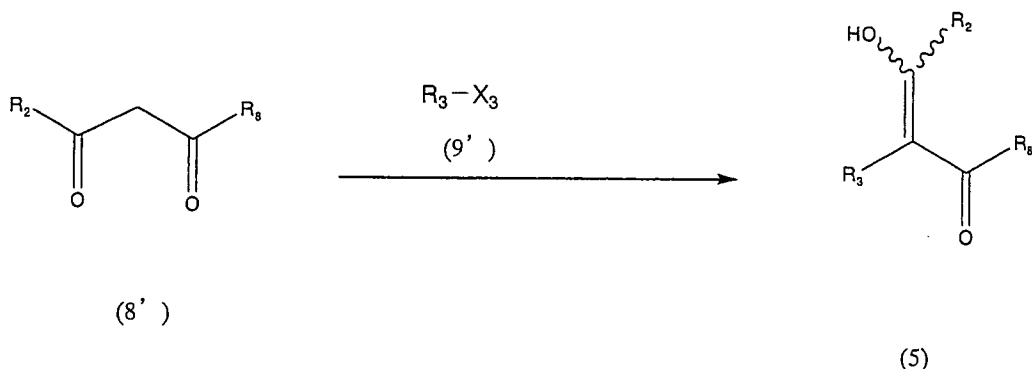
In Reaction Scheme 4, Compound (9) is usually used in an amount of at least about 1 mole per mole of Compound (8), and preferably about 1 to about 5 moles per mole of Compound (8).

5 The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually
10 completed in about 1 to about 30 hours.

The compounds represented by General Formulae (8) and (9), which are used as starting materials in Reaction Scheme 4, are easily available known compounds.

Reaction Scheme 5



15 wherein R_2 , R_3 , and R_8 are as defined above, and X_3 represents a halogen atom.

The halogen atom represented by X_3 in General Formula (9') has the same definition as described above.

20 The compound represented by General Formula (5) can be produced by the reaction of the compound represented by General Formula (8') with the compound represented by General Formula (9') in an inert solvent or without using any solvents, in the presence of a basic compound such as cesium carbonate and a
25 copper catalyst such as copper iodide.

Examples of inert solvents include polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

The reaction may be conducted in the presence of amino acids such as L-proline.

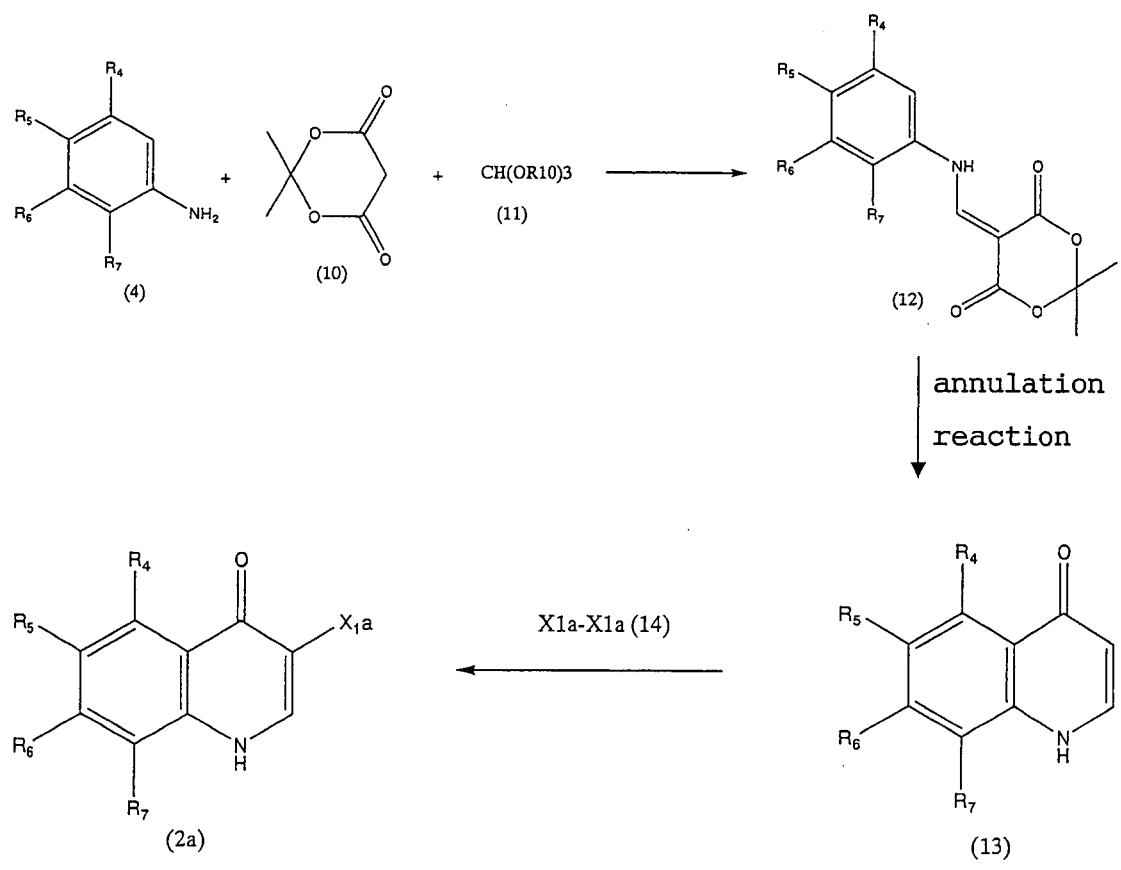
The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or
5 under increased pressure.

The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours.

The above reaction is specifically shown in Reference
10 Example 58 below.

The compounds represented by General Formulae (8') and (9') used as starting materials in Reaction Scheme 5 described above are known compounds, or can be produced easily using known compounds.

15 Reaction Scheme 6



20

wherein R₄, R₅, R₆, and R₇ are as defined above, and X_{1a} represents a halogen atom. R₁₀ represents a lower alkyl group.

The lower alkyl group represented by R_{10} and a halogen atom represented by X_{1a} have the same definitions as described above.

5 The compound represented by General Formula (12) can be produced by the condensation reaction of the compounds represented by General Formulae (4), (10), and (11) in an inert solvent or without using any solvents.

10 Examples of inert solvents include water; ether-based solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diethylene glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; halogenated hydrocarbon-based solvents such as methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane, and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents such as
15 methanol, ethanol, and isopropanol; and polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. The compound represented by General Formula (11) can be used as a solvent in place of the solvents mentioned above. These inert solvents can
20 be used singly or in combinations of two or more.

In Reaction Scheme 6, Compound (10) is usually used in an amount of at least 1 mole per mole of Compound (4), and preferably about 1 to about 5 moles per mole of Compound (4).

25 An excess amount of Compound (11) is used relative to Compound (10).

The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

30 The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours.

The compound represented by General Formula (13) can be produced by an annulation reaction of the compound represented by General Formula (12) in an inert solvent or without using any
35 solvents.

Examples of inert solvents include ether-based solvents such as diphenyl ether.

The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or
5 under increased pressure.

The reaction proceeds usually at room temperature to 300°C, and preferably at 150 to 300°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours.

The compound represented by General Formula (2a) can be
10 produced by the reaction of the compound represented by General Formula (13) with the compound represented by General Formula (14) in an inert solvent or without using any solvents, in the presence or absence of a basic compound.

Examples of inert solvents include water; ether-based
15 solvents such as dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, diethylene-glycol dimethyl ether, and ethylene glycol dimethyl ether; aromatic hydrocarbon-based solvents such as benzene, toluene, and xylene; lower alcohol-based solvents such as methanol, ethanol, and isopropanol; ketone-based solvents
20 such as acetone and methyl ethyl ketone; polar solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethylphosphoric triamide, and acetonitrile. These inert solvents can be used singly or in combinations of two or more.

As a basic compound, various known inorganic bases and
25 organic bases can be used.

Inorganic bases include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium hydroxide, and lithium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and
30 lithium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, and potassium hydrogencarbonate; alkali metals such as sodium and potassium; amides such as sodium amide; and alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride

35 Organic bases include, for example, alkali metal

alkoxide-based solvents such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, and potassium t-butoxide; and amines such as triethylamine, tripropylamine, pyridine, quinoline, piperidine, imidazole, N-ethyl-diisopropylamine, dimethylaminopyridine, trimethylamine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), etc.

Such basic compounds can be used singly or in combinations of two or more. More preferable basic compounds used in the reaction include alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and lithium carbonate, etc.

A basic compound is usually used in an amount of 0.5 to 10 moles per mole of Compound (13), and preferably 0.5 to 6 moles per mole of Compound (13).

In Reaction Scheme 6, Compound (14) is usually used in an amount of at least 0.5 moles per mole of Compound (13), and preferably about 0.5 to about 5 moles per mole of Compound (13).

The reaction can be conducted under normal pressure, under inert gas atmospheres including nitrogen, argon, etc., or under increased pressure.

The reaction proceeds usually at room temperature to 200°C, and preferably at room temperature to 150°C, and is usually completed in about 1 to about 30 hours.

The compounds represented by General Formulae (10), (11) and (14), which are used as starting materials in Reaction Scheme 6, are easily available known compounds.

The raw material compounds used in each of the reaction schemes described above may include suitable salts, and the objective compounds obtained via each of the reactions may form suitable salts. These preferable salts include the following preferable salts of Compound (1).

Suitable salts of Compound (1) are pharmacologically allowable salts, including metal salts such as alkali metal salts

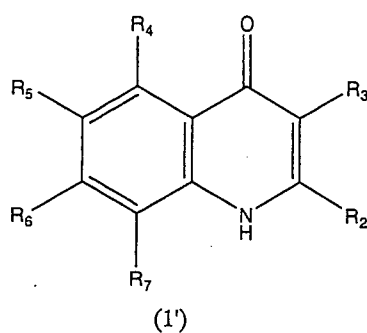
(e.g., sodium salts, potassium salts, and the like); alkaline earth metal salts (e.g., calcium salts, magnesium salts, and the like); ammonium salts; salts of inorganic bases such as alkali metal carbonates (e.g., lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, and the like); alkali metal hydrogencarbonates (e.g., lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, and the like); alkali metal hydroxides (e.g., lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium hydroxide, etc.); salts of organic bases such as tri(lower)alkylamine (e.g., trimethylamine, triethylamine, N-ethyldiisopropylamine, and the like), pyridine, quinoline, piperidine, imidazole, picoline, dimethylaminopyridine, dimethylaniline, N-(lower)alkyl-morpholine (e.g., N-methylmorpholine, etc.), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO); inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, nitrate, and phosphate; and organic acid salts such as formate, acetate, propionate, oxalate, malonate, succinate, fumarate, maleate, lactate, malate, citrate, tartrate, carbonate, picrate, methanesulfonate, ethanesulfonate, p-toluenesulfonate, and glutamate.

In addition, compounds in the form in which solvate (for example, hydrate, ethanolate, etc.) was added to the starting materials and objective compound shown in each of the reaction schemes are included in each of the general formulae. Preferable solvates include hydrate.

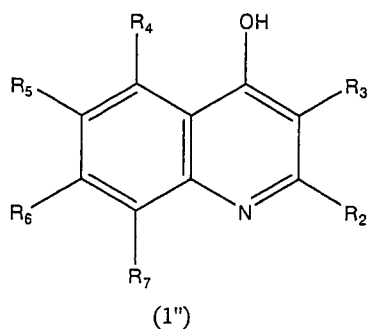
Each of the objective compounds obtained according to the above reaction schemes can be isolated and purified from the reaction mixture by, for example, after cooling the reaction mixture, performing an isolation procedure such as filtration, concentration, extraction, etc., to separate a crude reaction product, and then subjecting the crude reaction product to a usual purification procedure such as column chromatography, recrystallization, etc.

The compound of Formula (1) according to the present invention naturally includes geometrical isomers, stereoisomers, optical isomers, and like isomers.

The following points should be noted regarding the
5 compound of General Formula (1) shown above. When R_1 of General Formula (1) represents a hydrogen atom, the compound includes a tautomer of the quinolone ring. That is, when R_1 represents a hydrogen atom (1') in the quinolone compound of General Formula (1),

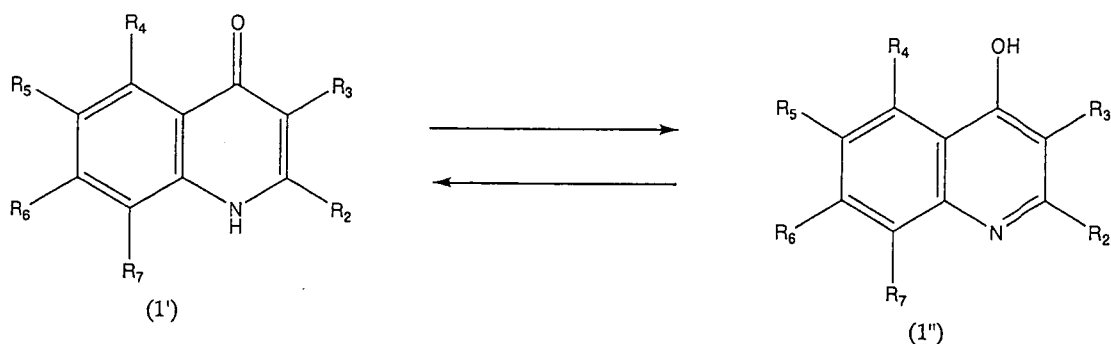


wherein R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above, the compound of the tautomer can be represented by Formula (1''),



15 wherein R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above.

That is, both of the compounds represented by Formulae (1') and (1'') are in the tautomeric equilibrium state represented by the following balance formula.



wherein R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, and R₇ are as defined above.

Such tautomerism between a 4-quinolone compound and a 4-hydroxyquinoline compound is technically known, and it is
5 obvious for a person skilled in the art that both of the above-described tautomers are balanced and mutually exchangeable.

Therefore, Compound (1) naturally includes the tautomers as mentioned above.

In the specification, the constitutional formula of a
10 4-quinolone compound is suitably used as a constitutional formula of the objective or starting material including compounds of such tautomers.

The compound of General Formula (1) and the salt thereof are used in the form of general pharmaceutical
15 preparations. The preparations are obtained using typically employed diluents or excipients such as fillers, extenders, binders, wetting agents, disintegrators, surfactants, lubricants, etc. The form of such pharmaceutical preparations can be selected according to the purpose of the therapy. Typical examples include
20 tablets, pills, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, capsules, suppositories, injections (solutions, suspensions, etc.) and the like.

To form tablets, any of various carriers conventionally known in this field can be used. Examples thereof include lactose,
25 white sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silicic acid, and other excipients; water, ethanol, propanol, simple syrup, glucose solutions, starch solutions, gelatin solutions, carboxymethylcellulose, shellac, methylcellulose, potassium

phosphate, polyvinylpyrrolidone and other binders; dry starch, sodium alginate, agar powder, laminarin powder, sodium hydrogen carbonate, calcium carbonate, fatty acid esters of polyoxyethylene sorbitan, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglycerides, starch, lactose and other disintegrators; white sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oils and other disintegration inhibitors; quaternary ammonium bases, sodium lauryl sulfate and other absorption promoters; glycerol, starch and other wetting agents; starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silicic acid and other adsorbents; purified talc, stearates, boric acid powder, polyethylene glycol and other lubricants; etc. Further, such tablets may be coated with typical coating materials as required, to prepare, for example, sugar-coated tablets, gelatin-coated tablets, enteric-coated tablets, film-coated tablets, double- or multi-layered tablets, etc.

To form pills, any of various carriers conventionally known in this field can be used. Examples thereof include glucose, lactose, starch, cacao butter, hydrogenated vegetable oils, kaolin, talc and other excipients; gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin, ethanol and other binders; laminarin, agar and other disintegrators; etc.

To form suppositories, any of various carriers conventionally known in this field can be used. Examples thereof include polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohols, esters of higher alcohols, gelatin, semi synthetic glycerides, etc.

Capsules can be prepared by mixing the active principal compound with the above-mentioned carriers to enclose the former in a hard gelatin capsule, soft gelatin capsule or the like.

To form an injection, a solution, emulsion or suspension is sterilized and preferably made isotonic to blood. Any of the diluents widely used for such forms in this field can be employed to form the injection. Examples of such diluents include water, ethyl alcohol, macrogol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxylated isostearyl alcohol,

fatty acid esters of polyoxyethylene sorbitan, etc.

In this case, the pharmaceutical preparation may contain sodium chloride, glucose or glycerol in an amount sufficient to prepare an isotonic solution, and may contain
5 typical solubilizers, buffers, analgesic agents, etc. Further, if necessary, the pharmaceutical preparation may contain coloring agents, preservatives, flavors, sweetening agents, etc., and/or other medicines.

The amount of the compound represented by the General
10 Formula (1) and the salt thereof included in the pharmaceutical preparation of the present invention is not limited, and can be suitably selected from a wide range. The proportion is generally about 0.1 to about 70 wt.%, preferably about 0.1 to about 30 wt.% of the pharmaceutical preparation.

15 The route of administration of the pharmaceutical preparation of the present invention is not particularly limited, and the preparation is administered by a route suitable to the form of the preparation, patient's age, sex and other conditions, and the status of the disease. For example, tablets, pills,
20 solutions, suspensions, emulsions, granules and capsules are administered orally. Injections are intravenously administered singly or as mixed with typical injection transfusions such as glucose solutions, amino acid solutions or the like, or singly administered intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or
25 intraperitoneally, as required. Suppositories are administered intrarectally.

The dosage of the pharmaceutical preparation of the invention is suitably selected according to the method of use, patient's age, sex and other conditions, and severity of the
30 disease. The amount of active principal compound is usually about 0.1 to about 10 mg/kg body weight/day. Further, it is desirable that the pharmaceutical preparation in each unit of the administration form contains the active principal compound in an amount of about 1 to about 200 mg.

35 The use of the compound of the present invention in

combination with L-dopa preparations, dopamine receptor agonists, dopamine metabolism enzyme inhibitors, dopamine release-rate-promoting preparations, central anticholinergic agents, and the like can achieve effects such as dosage reduction, improvement of
5 side effects, increased therapeutic efficacy, etc., which were not attained by known therapies.

EFFECT OF THE INVENTION

The compound of the present invention has protecting and improving mitochondrial functional activity and protecting
10 and repairing neuron activity, etc., and thus is effective in the treatment and prevention of neurodegenerative diseases, diseases relating to neurodegenerative disorder, and diseases relating to mitochondrial dysfunction.

Neurodegenerative diseases include Parkinson's disease,
15 Parkinson's syndrome, juvenile parkinsonism, striatonigral degeneration, progressive supranuclear palsy, pure akinesia, Alzheimer's disease, Pick's disease, prion disease, corticobasal degeneration, diffuse Lewy body disease, Huntington's disease, chorea-acanthocytosis, benign hereditary chorea, paroxysmal
20 choreoathetosis, essential tremor, essential myoclonus, Gilles de la Tourette's syndrome, Rett's syndrome, degenerative ballism, dystonia musculorum deformance, athetosis, spasmodic torticollis, Meige syndrome, cerebral palsy, Wilson's disease, Segawa's disease, Hallervorden-Spatz syndrome, neuroaxonal dystrophy,
25 pallidal atrophy, spino-cerebellar degeneration, cerebral cortical atrophy, Holmes-type cerebellar atrophy, olivopontocerebellar atrophy, hereditary olivopontocerebellar atrophy, Joseph disease, dentatorubropallidoluysian atrophy, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, Friedreich's Ataxia,
30 Roussy-Levy syndrome, May-White syndrome, congenital cerebellar ataxia, hereditary episodic ataxia, ataxia telangiectasia, amyotrophic lateral sclerosis, progressive bulbar palsy, spinal progressive muscular atrophy, spinobulbar muscular atrophy, Werdnig-Hoffmann disease, Kugelberg-Welander disease, hereditary
35 spastic paraparesis, syringomyelia, syringobulbia, Arnold-Chiari

malformation, Stiffman syndrome, Klippel-Feil syndrome, Fazio-Londe syndrome, lower myelopathy, Dandy-Walker syndrome, spina bifida, Sjogren-Larsson syndrome, radiation myelopathy, age-related macular degeneration and cerebral apoplexy (e.g.,
 5 cerebral infarction, cerebral hemorrhage, etc.).

Diseases induced by neurological dysfunction include spinal cord injury, chemotherapy-induced neuropathy, diabetic neuropathy, radiation damage and demyelinating diseases (e.g., multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis,
 10 transverse myelitis, progressive multifocal leucoencephalopathy, subacute sclerosing panencephalitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, etc.)

Diseases induced by deterioration of mitochondrion function include Pearson's syndrome, diabetes, deafness,
 15 malignant migraine, Leber's disease, MELAS, MERRF, MERRF/MELAS overlap syndrome, NARP, pure myopathy, mitochondrial cardiomyopathy, myopathy, dementia, gastrointestinal ataxia, acquired sideroblastic anemia, aminoglycoside-induced hearing loss, complex III deficiency due to inherited variants of
 20 cytochrome b, multiple symmetrical lipomatosis, ataxia, myoclonus, retinopathy, MNGIE, ANTL disease, Twinkle disease, POLG disease, recurrent myoglobinuria, SANDO, ARCO, complex I deficiency, complex II deficiency, optic nerve atrophy, fatal infantile complex IV deficiency, mitochondrial DNA deficiency,
 25 mitochondrial DNA deficiency syndrome, Leigh's encephalomyelopathy, chronic-progressive-external-ophthalmoplegia syndrome (CPEO), Kearns-Sayre syndrome, encephalopathy, lactacidemia, myoglobinuria, drug-induced mitochondrial diseases, schizophrenia, major depression disorder, bipolar I disorder,
 30 bipolar II disorder, mixed episode, dysthymic disorders, atypical depression, seasonal affective disorders, postpartum depression, minor depression, recurrent brief depressive disorder, intractable depression/chronic depression, double depression, acute renal failure.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Hereinafter, the present invention is described in more detail with reference to Reference Examples, Examples and Pharmacological Test Examples.

5 Reference Example 1

N-Cyclohexyl-4-fluoro-2-nitro-N-methylaniline

Potassium carbonate (6.0 g, 43.5 mmol) and N-methylcyclohexylamine (4.6 g, 40.6 mmol) were added to a N-methylpyrrolidone (NMP) solution (20 ml) of 2,5-
10 difluoronitrobenzene (5.0 g, 31.4 mmol), and stirred at 100°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, water was added, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting dry product
15 was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 7.0 g of oily yellow N-cyclohexyl-4-fluoro-2-nitro-N-methylaniline (yield: 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.12-1.80 (10H, m), 2.67 (3H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 7.07-7.20
20 (2H, m), 7.42-7.47(1H, m)

The compounds of the following Reference Examples 2 to 5 were prepared in the same manner as in the above Reference Example 1, using corresponding starting materials.

25

Reference Example 2

4-Fluoro-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-2-nitroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

2.85 (3H, s), 3.25-3.31 (5H, m), 3.52 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.16-
30 7.20 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m)

Reference Example 3

4-Fluoro-N-isobutyl-N-methyl-2-nitroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

35 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)

Reference Example 4

4-Fluoro-N-isopropyl-N-methyl-2-nitroaniline

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 5

10 4-Fluoro-N-methyl-2-nitro-N-propylaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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 Hz, J= 8.0 Hz)

15

Reference Example 6

4-Fluoro-2-nitro-1-propylsulfanylbenzene

Potassium carbonate (5.0 g, 36.2 mmol) and 1-propanethiol (2.7 g, 35.5 mmol) were added to a N-methylpyrrolidone (NMP) solution (15 ml) of 2,5-difluoronitrobenzene (5.0 g, 31.4 mmol), and the mixture obtained was stirred at 90°C for 2 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, water (50ml) was added, and the reaction product was extracted with ethyl acetate (100ml). The organic layer was washed with water, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting dry product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 6.7 g of powdery yellow 4-fluoro-2-nitro-1-propylsulfanylbenzene (yield: 99%).

25 30 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 7

35 1-tert-Butoxy-4-fluoro-2-nitrobenzene

A tetrahydrofuran (THF) solution (20 ml) of potassium tert-butoxide (3.55 g, 31.6 mmol) was cooled in an methanol-ice bath, and 4.2 g of 2,5-difluoronitrobenzene (26.4 mmol) was further added. The mixture was heated to room temperature, stirred for 96 hours, and further stirred at 60°C for 1 hour. Water (2 ml) and 2N-hydrochloric acid (2 ml) were added to the reaction mixture while cooling with an ice water bath, and subsequently water was added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified using silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 19 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 4.5 g of oily orange 1-tert-butoxy-4-fluoro-2-nitrobenzene (yield: 80%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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

Reference Example 8

4-Fluoro-2-nitro-1-propoxybenzene

A N,N-dimethylformamide (DMF) solution (3 ml) of potassium carbonate (3.48 g, 25.2 mmol) and 1-iodopropane (3.95 g, 23.2 mmol) was added to a DMF solution (7 ml) of 4-fluoro-2-nitrophenol (3.3 g, 21.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Water was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride solution twice, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 9 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 4.03 g of oily yellow 4-fluoro-2-nitro-1-propoxybenzene (yield: 96%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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

The compounds of the following Reference Examples 9 to 16 were prepared in the same manner as the above Reference Examples 7 to 8, using corresponding starting materials.

5

Reference Example 9

4-Fluoro-1-isopropoxy-2-nitrobenzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.36 (3H, s), 4.54-4.63 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m),
10 7.18-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=3.0 Hz, J=7.5 Hz)

Reference Example 10

1-Ethoxy-4-fluoro-2-nitrobenzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

15 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.02
(1H, dd, J=4.25 Hz, J=9.25 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.56 (1H, dd,
J=3.25 Hz, J=7.75 Hz)

Reference Example 11

20 1-Cyclopropylmethoxy-4-fluoro-2-nitrobenzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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 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)

25

Reference Example 12

4-Fluoro-2-nitro-1-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

2.04-2.16 (2H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 4.14 (2H, t,
30 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)

Reference Example 13

4-Fluoro-1-(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzene

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

3.45 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.24 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.12 (1H, dd, 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)

5 Reference Example 14

1-Cyclopentyloxy-4-fluoro-2-nitrobenzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 15

1-Cyclobutylmethoxy-4-fluoro-2-nitrobenzene

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 16

20 2-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)methyl)tetrahydrofuran

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

25

Reference Example 17

2-[3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]isoindole-1,3-dione

Potassium carbonate (10.8 g, 78.1 mmol) and N-(3-bromopropyl)phthalimide (12.1 g, 45.1 mmol) were added to a N, N-dimethylformamide (DMF) solution (80 ml) of 4-fluoro-2-nitrophenol (6.0 g, 38.2 mmol), and the mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, water (200 ml) was added, and the reaction mixture was then cooled with ice. The precipitated insoluble matter was collected by filtration. After being washed with water (50 ml ×

3), the substance remaining in the filter was air-dried, giving 13.2 g of powdery pale yellow 2-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]isoindole-1,3-dione (yield: 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

10 Reference Example 18

3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propylamine

6.5 g of 2-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]isoindole-1,3-dione was suspended in ethanol (140 ml), and hydrazine hydrate (3.0 ml) was added to the resulting suspension. The mixture was stirred for 3.5 hours while heating under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. 13 ml of 5N sodium hydroxide aqueous solution was added to the residue, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting dry product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 4.03 g of oily red orange 3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propylamine (yield: 100%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

30 Reference Example 19

N-[3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]acetamide

Pyridine (1.5 ml, 18.6 mmol) and acetic anhydride (0.97 g, 10.3 mmol) were added to a dichloromethane solution of 3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propylamine (2.0 g, 9.33 mmol), while being cooled with ice, and then dichloromethane (4 ml) was further

SS

added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 2N-hydrochloric acid (9.5 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred. Water was added to the mixture, and the resulting mixture was extracted with
5 dichloromethane. After being washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 30 : 1 → 20 : 1). The purified product was concentrated under reduced
10 pressure to thereby obtain 2.13 g of oily yellow N-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]acetamide (yield: 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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,
15 J=9.3 Hz), 7.26-7.36 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

Reference Example 20

N-[3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]methanesulfonamide

Pyridine (1.5 ml, 18.6 mmol) and methanesulfonyl
20 chloride (0.8 ml, 10.3 mmol) were added, while being cooled with ice, to a dichloromethane solution of 3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propylamine (2.0 g, 9.33 mmol), and dichloromethane (4 ml) was further added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours, and methanesulfonyl chloride (0.12
25 ml, 1.5 mmol) was further added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 2N hydrochloric acid (9.5 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred. Water was added to the mixture, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane. After being washed
30 with a saturated sodium chloride aqueous solution, the organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 1 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 1.2 g of
35 oily yellow orange N-[3-(4-fluoro-2-

nitrophenoxy)propyl]methansulfonamide (yield: 44%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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),
5 7.26-7.35 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=7.8 Hz)

Reference Example 21

Phenyl [3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]carbamate

Triethylamine (2.90 ml, 21.4 mmol) and phenyl
10 chlorocarbonate (2.52 ml, 20.0 mmol) were added to a dioxane
solution (43 ml) of 3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propylamine (4.03
g, 18.8 mmol), while being cooled with ice, and the mixture was
stirred at room temperature for 0.5 hours. The reaction mixture
was concentrated under reduced pressure, and the residue was then
15 purified by silica gel column chromatography (dichloromethane :
ethyl acetate = 30 : 1). The purified product was concentrated to
dryness under reduced pressure to thereby obtain 5.92 g of
powdery yellow phenyl [3-(4-fluoro-2-
nitrophenoxy)propyl]carbamate (yield: 94%).

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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

25 Reference Example 22

3-[3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]-1,1-dimethyl urea

A 50% dimethylamine aqueous solution (2.5 ml) was added
to a DMF solution (25 ml) of phenyl [3-(4-fluoro-2-
nitrophenoxy)propyl]carbamate (5.89 g, 17.6 mmol), and the
30 mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Water was
added to the reaction mixture, and the resulting mixture was
extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a
saturated sodium chloride aqueous solution twice, and
concentrated under reduced pressure. The residue was then
35 purified by silica gel column chromatography (dichloromethane :

S7.

ethyl acetate = 19 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1). The purified product was concentrated to dryness under reduced pressure to thereby obtain 4.10 g of oily pale yellow 3-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]-1, 1-dimethyl urea (yield: 82%).

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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, J=3.2 Hz, J=7.8 Hz)

10 Reference Example 23

1-[3-(4-Fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]-1,3,3-trimethylurea

Sodium hydride (55% in oil) (396 mg, 9.1 mmol) was added, while being cooled with ice, to a DMF solution (9 ml) of 2.0 g of 3-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]-1,1-dimethyl urea (7.0
15 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. Methyl iodide (0.735 ml, 11.8 mmol) was added to the mixture and the resulting mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Water was added to the reaction mixture and extraction with ethyl acetate was performed. After being washed
20 with a saturated sodium chloride aqueous solution, the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : ethyl acetate = 9 : 1 → 6 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 0.83 g of
25 oily pale yellow 1-[3-(4-fluoro-2-nitrophenoxy)propyl]-1,3,3-trimethylurea (yield: 40%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)
30

Reference Example 24

5-Fluoro-2-propoxyaniline

4-Fluoro-2-nitro-1-propoxybenzene (2.0 g, 10.0 mmol) and
35 5% palladium carbon (750 mg) were added to ethanol (30 ml).

Catalytic reduction was conducted at room temperature and atmospheric pressure (normal pressure). The catalyst was removed by celite filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting dry product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 1.45g of oily red orange 5-fluoro-2-propoxyaniline (yield: 86%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

The compounds of the following Reference Examples 25 to 42 were prepared in the same manner as the above Reference Example 24, using corresponding starting materials.

Reference Example 25

5-Fluoro-2-isopropoxyaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 26

2-Ethoxy-5-fluoroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 27

5-Fluoro-2-morpholin-4-ylaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 28

5-Fluoro-2-pyrrolidin-1-ylaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: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)

5

Reference Example 29

2-Cyclopropylmethoxy-5-fluoroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:0.29-0.35 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m),
10 3.77 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.94 (2H, brs), 6.29-6.46 (2H, m), 6.64
(1H, dd, J=5.1 Hz, J=8.8 Hz)

Reference Example 30

N¹-Cyclohexyl-4-fluoro-N¹-methylbenzene-1, 2-diamine15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm: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)

Reference Example 31

20 4-Fluoro-N¹-(2-methoxyethyl)-N¹-methylbenzene-1, 2-diamine¹H-NMR (CDCl₃) δppm: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)

25 Reference Example 32

4-Fluoro-N¹-isobutyl-N¹-methylbenzene-1, 2-diamine¹H-NMR (CDCl₃) δppm: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)

30

Reference Example 33

4-Fluoro-N¹-isopropyl-N¹-methylbenzene-1, 2-diamine¹H-NMR (CDCl₃) δppm:1.05 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.06-3.17 (1H, m), 4.16
35 (2H, brs), 6.34-6.45 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m)

Reference Example 34

4-Fluoro-N¹-methyl-N¹-propylbenzene-1, 2-diamine

¹H-NMR (CDCl₃) dppm: 0.86 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.41-1.56 (2H, m),
5 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)

Reference Example 35

N-[3-(2-Amino-4-fluorophenoxy)propyl]acetamide

10 ¹H-NMR (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)

15 Reference Example 36

N-[3-(2-Amino-4-fluorophenoxy)propyl]methanesulfonamide

¹H-NMR (CDCl₃) dppm:
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),
20 6.68 (1H, dd, J=5.0 Hz, J=8.8Hz)

Reference Example 37

5-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)aniline

¹H-NMR (CDCl₃) dppm:
25 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)

Reference Example 38

30 1-[3-(2-Amino-4-fluorophenoxy)propyl]-1,3,3-trimethylurea

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

Reference Example 39

5-Fluoro-2-(2-methoxyethoxy)aniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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, m), 6.72 (1H, dd, J=5.1 Hz, J=8.7 Hz)

Reference Example 40

2-Cyclopentyloxy-5-fluoroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 41

2-Cyclobutylmethoxy-5-fluoroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 42

2-tert-Butoxy-5-fluoroaniline

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 43

5-Fluoro-2-propylsulfanylaniline

4-Fluoro-2-nitro-1-propylsulfanylbenzene (6.7 g, 31.1 mmol) was dissolved in a mixed solvent of ethanol (40 ml) and water (4 ml). Ammonium chloride (17 g, 0.32 mol) was added to the resulting mixture, and zinc powder (20 g, 0.31 mol) were added little by little. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. Insoluble matter was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 5.8 g of oily brown 5-fluoro-2-

propylsulfanylaniline (yield: 93%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

5

Reference Example 44

4,5-Difluoro-2-propoxyaniline

A toluene solution (20 ml) of benzophenone imine (2.38 g, 13.1 mmol), tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (275 mg, 0.3 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (XANTPHOS) (347 mg, 0.6 mmol) and cesium carbonate (5.83 g, 17.9 mmol) were added to a toluene solution (60 ml) of 1-bromo-4,5-difluoro-2-propoxybenzene (3.0 g, 11.9 mmol). The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at 100°C for 23 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, water and a saturated ammonium chloride aqueous solution were added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved with diethyl ether (60 ml), and concentrated hydrochloric acid (10 ml) was added to the resulting solution, which was then stirred for 2 hours. A 5N sodium hydroxide aqueous solution (24 ml) was added to the reaction mixture to get a pH =11, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with a saturated sodium chloride aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 9 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 850 mg of oily dark brown 4,5-difluoro-2-propoxyaniline (yield: 38%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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=11.8 Hz)

35

Reference Example 45

1-(2-Amino-4-fluorobenzoyl)pyrrolidine

A DMF solution (4 ml) of pyrrolidine (1.93 g, 27.1 mmol), a DMF solution (4 ml) of triethylamine (3.79 g, 37.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3.11 g, 23.0 mmol), and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (WSC) (3.91 g, 20.4 mmol) were added to a DMF solution (4 ml) of 4-fluoroanthranilic acid (2.0 g, 12.8 mmol) in that order. The mixture was stirred at room temperature for 14 hours. Water was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 30 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 1.65 g of oily orange 1-(2-amino-4-fluorobenzoyl)pyrrolidine (yield: 62%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 46

Ethyl α-(hydroxymethylene)-4-methoxyphenyl acetate

Sodium hydride (60% in oil) (467 mg, 11.7 mmol) was added to a benzene solution (10 ml) of ethyl 4-methoxyphenyl acetate (2.0 g, 10.3 mmol), while being cooled with ice. The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The stirred mixture was cooled with ice again; ethyl formate (1.02 ml, 12.6 mmol) was added thereto, and stirred at room temperature for 3 hours. While being cooled with ice, water and ethyl acetate were added to the reaction mixture, and then 2N hydrochloric acid (6 ml) was added to separate the reaction mixture into two layers. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel column chromatography

(n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 1.97 g of oily slightly reddish-brown ethyl α -(hydroxymethylene)-4-methoxyphenyl acetate (yield: 86%). The resultant compound

5 undergoes nitrogen substitution, and was stored in a freezer.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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)

10

The compounds of the following Reference Examples 47 to 57 were prepared in the same manner as the above Reference Example 46, using corresponding starting materials.

15 Reference Example 47

Ethyl 2,4-dimethoxy- α -(hydroxymethylene)phenyl acetate

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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),

20 7.12 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 11.89 (1H, d, $J=12.6$ Hz)

Reference Example 48

Ethyl 2,4-dichloro- α -(hydroxymethylene)phenyl acetate

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 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)

Reference Example 49

Ethyl α -(hydroxymethylene)-2-methoxyphenyl acetate

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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)

Reference Example 50

35 Ethyl α -(hydroxymethylene)-2-isopropoxy-4-methoxyphenyl acetate

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

5

Reference Example 51

Ethyl α-(hydroxymethylene)-4-methoxy-2-methylphenyl acetate

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

10

Reference Example 52

Ethyl 2-fluoro-α-(hydroxymethylene)-4-methoxyphenyl acetate

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 53

20 Ethyl 4-ethoxy-α-(hydroxymethylene)-2-methoxyphenyl acetate

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

25 Reference Example 54

Ethyl α-(hydroxymethylene)-4-isopropoxy-2-methoxyphenyl acetate

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

30

Reference Example 55

Ethyl 4-cyclopropylmethoxy-α-(hydroxymethylene)phenyl acetate

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

35 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)

Reference Example 56

5 Ethyl α -(hydroxymethylene)-4-methylsulfanylphenyl acetate

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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)

10 Reference Example 57

Ethyl 4-ethoxy- α -(hydroxymethylene)phenyl acetate

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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)

15

Reference Example 58

Ethyl 4-methoxy- α -propionylphenyl acetate

L-Proline (980 mg, 8.52 mmol), copper (I) iodide (810
mg, 4.26 mmol), and cesium carbonate (27.7 g, 85.2 mmol) were
20 added to a dimethylsulfoxide (DMSO) solution (40 ml) of ethyl
propionyl acetate (3.8 g, 26.3 mmol) and 4-iodoanisole (5.0 g,
21.3 mmol) in that order. The mixture was stirred under a
nitrogen atmosphere at 40 to 45°C for 27 hours. The reaction
mixture was cooled to room temperature, and then water and
25 ammonium chloride aqueous solution were added. The resulting
mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was
washed with a saturated sodium chloride aqueous solution twice,
and concentrated under reduced pressure. The residue was then
purified by silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl
30 acetate = 19 : 1 $\rightarrow$ 8 : 1). The purified product was concentrated
under reduced pressure to thereby obtain 2.97 g of oily yellow
ethyl 4-methoxy- α -propionylphenyl acetate (yield: 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.01-1.11 (3H, m), 1.18-1.31 (3H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 3.80 and
35 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)

The compound of the following Reference Example 59 was prepared in the same manner as the above Reference Example 58,
5 using corresponding starting materials.

Reference Example 59

Ethyl α -acetyl-4-methoxyphenyl acetate

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

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

Reference Example 60

15 5-[(5-Fluoro-2-propoxyphenylamino)methylene]-2,2-dimethyl-
[1,3]dioxane-4,6-dione

Meldrum's acid (5.29g, 36.7 mmol) was added to methyl orthoformate (31 ml), and the mixture was stirred for 2 hours while heating under reflux. The resulting mixture was cooled to
20 50°C, and 5-fluoro-2-propoxyaniline (4.28 g, 25.3 mmol) and methyl orthoformate (3 ml) were added thereto. The resulting mixture was stirred for 6 hours while heating under reflux. The resulting reaction mixture was then cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. The residue was
25 recrystallized from methanol to thereby obtain 7.61 g of powdery pale brown 5-[(5-fluoro-2-propoxyphenylamino)methylene]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione (yield: 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.75 (6H, s), 1.85-1.98 (2H, m), 4.02 (2H,
30 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)

The compound of the following Reference Example 61 was prepared in the same manner as the above Reference Example 60,
35 using corresponding starting materials.

Reference Example 61

5-[(2-Cyclopropylmethoxy-5-fluorophenylamino)methylene]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

10 Reference Example 62

5-Fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

5-[(5-Fluoro-2-propoxyphenylamino)methylene]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione (7.6 g, 23.5 mmol) was added to diphenyl ether (15 ml), and the mixture was heated using a mantle
15 heater, and then kept under reflux for 2 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, ethyl acetate (5 ml) and n-hexane (10 ml) were added. The resulting mixture was stirred and the resultant insoluble matter was collected by filtration. The filtrate was recrystallized from an ethyl
20 acetate-n-hexane mixed solvent to thereby obtain 3.15 g of powdery dark brown 5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 61%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.88 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz),
25 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)

The compound of the following Reference Example 63 was
30 prepared in the same manner as the above Reference Example 62, using corresponding starting materials.

Reference Example 63

8-Cyclopropylmethoxy-5-fluoro-1H-quinolin-4-one

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

5

Reference Example 64

5-Fluoro-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Amberlyst 15 (1.0 g, a product of Sigma Aldrich Corp.) was added to a benzene solution (200 ml) of 5-fluoro-2-propoxyaniline (10 g, 59 mmol) and ethyl acetoacetate (7.7 g, 59 mmol). The mixture was stirred while heating under reflux for 6 hours and using a Dean-Stark trap. The reaction mixture was cooled to room temperature, the resin was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

15 Diphenyl ether (20ml) was added to the residue. The mixture was heated using a mantle heater and stirred under reflux for 2 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, insoluble matter obtained by the addition of n-hexane-ethyl acetate (2 : 1) was collected by filtration. The substance

20 remaining on the filter was washed with n-hexane-ethyl acetate (2 : 1), and dried to thereby obtain 6.0 g of powdery pale yellow 5-fluoro-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 43%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

25

Reference Example 65

5-Fluoro-3-iodo-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

30 5-Fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (1.0 g, 4.52 mmol) was suspended in DMF (11 ml), and potassium carbonate (0.7 g, 5.06 mmol) and iodide (1.27 g, 5.00 mmol) were added to the suspension. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was poured into a sodium

35 thiosulfate (3.94 g, 25 mmol) aqueous solution (45 ml). The

mixture was stirred for 5 minutes. Ethyl acetate was added to the resulting reaction mixture and stirred, thereby collecting insoluble matter by filtration. The filtrate was separated, and the organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then concentrated under reduced pressure. The residue and the collected insoluble matter were combined, and then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 50 : 1 → 40 : 1). The purified product was concentrated to dryness under reduced pressure to thereby obtain 1.25 g of powdery pale dark brown 5-fluoro-3-iodo-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 80%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
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)

The compounds of the following Reference Examples 66 and 67 were prepared in the same manner as the above Reference Example 65, using corresponding starting materials.

20

Reference Example 66

5-Fluoro-3-iodo-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:
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)

25

Reference Example 67

8-Cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-iodo-1H-quinolin-4-one

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
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)

30

Reference Example 68

8-Cyclopropylmethoxy-1-ethyl-5-fluoro-3-iodo-1H-quinolin-4-one

35

Potassium carbonate (450 mg, 3.26 mmol) was added to a DMF solution (5 ml) of 8-cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-iodo-1H-quinolin-4-one (910 mg, 2.53 mmol). The mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Ethyl iodide (0.31 ml, 3.87 mmol) was added thereto, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 2 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, water was added, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : ethyl acetate = 40 : 1 → 15 : 1). The purified product was concentrated to dryness under reduced pressure to thereby obtain 750 mg of powdery pale dark brown 8-cyclopropylmethoxy-1-ethyl-5-fluoro-3-iodo-1H-quinolin-4-one (yield: 77%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
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)

Reference Example 69

2,2,2-Trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)acetamide

A dichloromethane solution (60 ml) of 5-fluoro-2-propoxyaniline (10.0g, 59.1 mmol) was cooled with ice, and triethylamine (16.5 ml) was added thereto. Then, trifluoroacetic anhydride (14.8 g, 70.5 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, and dried over anhydrous sodium sulfate. The resulting dry product was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 10 : 1). The purified product was concentrated to dryness under reduced pressure to thereby obtain 15.83 g of powdery white 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)acetamide (yield: 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

5 Reference Example 70

Ethyl ester of 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxyphenylamino)
buta-2-enoic acid

Carboethoxymethylene triphenylphosphorane (41.52 g,
119.2 mmol) was added to a toluene solution (100 ml) of 2,2,2-
10 trifluoro-N-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)acetamide (15.83 g, 59.1
mmol). The mixture was stirred under a nitrogen atmosphere while
heating under reflux for 4 hours. The reaction mixture was cooled
to room temperature, concentrated under reduced pressure, and the
residue was then purified by silica gel column chromatography (n-
15 hexane : ethyl acetate = 10 : 1). The purified product was
concentrated under reduced pressure to thereby obtain 19.7 g of
oily yellow ethyl ester of 4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-
propoxyphenylamino)buta-2-enoic acid (yield: 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

20 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)

Reference Example 71

25 5-Fluoro-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one

Diphenyl ether (15 ml) was added to ethyl ester of
4,4,4-trifluoro-3-(5-fluoro-2-propoxyphenylamino)buta-2-enoic
acid (19.7 g, 59.0 mmol), and the mixture was stirred for 1.5
hours while heating under reflux. The reaction mixture was cooled
30 to room temperature, n-hexane was added, and the precipitate was
collected by filtration. The substance remaining on the filter
was washed with n-hexane, and dried to thereby obtain 16.2 g of
powdery white 5-fluoro-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-
one (yield: 94%).

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.00 (3H, t, J=7.5 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)

Reference Example 72

5 5-Fluoro-3-iodo-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one
Potassium carbonate (3.73 g, 27 mmol) and iodide (6.85
g, 27 mmol) were added to a DMF solution (20 ml) of 5-fluoro-8-
propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one (6.0 g, 20.7 mmol) in
that order, and the resulting mixture was stirred at room
10 temperature for 1.5 hours. A saturated sodium sulfite aqueous
solution (20 ml) and ethyl acetate were added to the reaction
mixture, and the precipitated solid was collected by filtration.
The filtrate was washed with water, and then dried over anhydrous
sodium sulfate. The dried filtrate was concentrated under reduced
15 pressure. The residue and the substance collected by the advance
filtration were combined, and dissolved in ethanol, and then
concentrated. The residue was recrystallized from an ethyl
acetate-n-hexane mixed solvent to thereby obtain 4.7 g of powdery
white 5-fluoro-3-iodo-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-
20 one (yield: 55%).
¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
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)

25 Reference Example 73

1-(5-Bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone
Potassium carbonate (6.55 g, 47.4 mmol), cyclopentyl
bromide (8.25 g, 55.3 mmol) and DMF (5 ml) were added to a DMF
solution (10 ml) of 5'-bromo-2'-hydroxyacetophenone (8.5 g, 39.5
30 mmol), and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4.5 hours.
Potassium carbonate (3.0 g, 21.7 mmol) and cyclopentyl bromide
(2.0 g, 13.4 mmol) were added to the resultant mixture, and
stirred at 60°C for 9 hours. After the reaction mixture was cooled
to room temperature, water was added, and the resulting mixture
35 was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed

with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=9:1). The purified product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 11.3 g of oily pale yellow 1-(5-bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone (yield: 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 74

1-(5-Bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone oxime

1-(5-Bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone (5.0 g, 17.65 mmol) was dissolved in a mixed solvent of chloroform (18 ml) and methanol (70 ml). Hydroxylamine hydrochloride (1.88 g, 27.0 mmol) and pyridine (4.36 ml, 54.1 mmol) were added to the resulting solution, and the mixture was stirred for 6 hours while heating under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then concentrated under reduced pressure. 2N Hydrochloric acid (13.9 ml) was added to the residue, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, dried over magnesium sulfate, and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was washed with n-hexane and dried to thereby obtain 4.6 g of powdery white 1-(5-bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone oxime (yield: 87%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

Reference Example 75

N-(5-Bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)acetamide

1-(5-Bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)ethanone oxime (4.56 g, 15.3 mmol) was suspended in acetonitrile (100 ml). Indium

72.

(III) chloride (507 mg, 2.29 mmol) was added thereto, and the resultant was heated under reflux for 2 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then concentrated under reduced pressure. The residue was
5 extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=8:1→4:1). The purified product was concentrated under
10 reduced pressure to thereby obtain 3.41 g of oily pale yellow N-(5-bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)acetamide (yield: 75%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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
15 (1H, d, J=2.3 Hz)

Reference Example 76

5-Bromo-2-cyclopentyloxyaniline

Concentrated hydrochloric acid (5.8 ml) was added to an
20 ethanol solution (100 ml) of N-(5-bromo-2-cyclopentyloxyphenyl)acetamide (3.4 g, 11.4 mmol), and the resulting mixture was stirred for 3 hours while heating under reflux. After the reaction mixture was cooled to room temperature, a 5N sodium hydroxide solution (14.2 ml) was added to obtain a pH
25 of 11. The resulting mixture was then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a saturated sodium chloride aqueous solution, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=4:1). The purified
30 product was concentrated under reduced pressure to thereby obtain 2.97 g of oily pale yellow 5-bromo-2-cyclopentyloxyaniline (yield: 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)
35

Example 1

5-Fluoro-3-furan-3-yl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

5-Fluoro-3-iodo-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (780 mg,
2.24 mmol) was suspended in a mixed solvent of toluene (10 ml)
and methanol (1.6 ml), and furan-3-boronic acid (752 mg),
tetrakis triphenylphosphine palladium (130 mg, 0.11 mmol), and a
2N sodium carbonate aqueous solution (2.25 ml) were added thereto
in that order. The mixture was stirred under a nitrogen
atmosphere at 110°C for 20 hours. After the reaction mixture was
cooled to room temperature, water was added, and the resulting
mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was
concentrated under reduced pressure, the residue was then
purified by silica gel column chromatography (dichloromethane :
methanol = 60 : 1 → 50 : 1). The purified product was
concentrated under reduced pressure and was recrystallized from
ethanol to thereby obtain 180 mg of powdery pale yellow 5-fluoro-
3-furan-3-yl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 58%).

Melting point 214-215°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

The compounds of the following Examples 2 to 5 were
prepared in the same manner as the above Example 1, using
corresponding starting materials.

Example 2

5-Fluoro-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
Gray powder (ethanol)

Melting point 194-195°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

Example 3

5 5-Fluoro-8-propoxy-3-thiophen-3-yl-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethanol)

Melting point 208-210°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz),
10 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)

Example 4

15 3-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethanol)

Melting point 217-218°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08 (2H,
20 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)

Example 5

25 5-Fluoro-8-propoxy-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale gray powder (ethanol)

Melting point 212-214°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.4 Hz),
30 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)

Example 6

35 5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Amberlyst 15 (1.0 g, a product of Sigma Aldrich Corp.) was added to a benzene solution (150 ml) of 5-fluoro-2-propoxyaniline (16.25 g, 96.0 mmol) and ethyl α -(hydroxymethylene)-4-methoxyphenyl acetate (21.34 g, 96.0 mmol).

5 The mixture was heated under reflux for 14 hours while using a Dean-Stark trap and being stirred. The reaction mixture was cooled to room temperature, the resin was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

Diphenyl ether (40 ml) was added to the residue, and the mixture

10 was heated using a mantle heater and stirred under reflux for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and purified directly by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 100 : 0 $\rightarrow$ 30 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the

15 residue was recrystallized from ethanol to thereby obtain 5.28 g of powdery pale yellow 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 17%).

Melting point 196-197°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

20 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)

The compounds of the following Examples 7 to 46 were

25 prepared in the same manner as the above Example 6, using corresponding starting materials.

Example 7

5-Fluoro-3-(2-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

30 White powder (ethyl acetate)

Melting point 193-195°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm:

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)

35

Example 8

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

5 Melting point 116-118°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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

Example 9

5-Fluoro-8-isopropoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 193-194°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

20 Example 10

3-(2,4-Dichlorophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 256-259°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

Example 11

30 8-Ethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 155-156°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm: 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-

35 7.73 (1H, m), 9.02 (1H, brs)

Example 12

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-8-ethoxy-5-fluoro-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

5 Melting point 154-155°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

10

Example 13

3-(2,4-Dichlorophenyl)-8-ethoxy-5-fluoro-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 236-237°C

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

20 Example 14

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-morpholin-4-yl-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 249-251°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

25 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)

Example 15

30 5-Fluoro-3-(2-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 204-206°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

35 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)

5 Example 16

5-Fluoro-3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
White powder (ethyl acetate)

Melting point 197-199°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 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)

Example 17

15 5-Fluoro-3-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
White powder (ethyl acetate-ethanol)

Melting point 230-232°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H,
20 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)

Example 18

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-pyrrolidin-1-yl-1H-quinolin-4-one
25 Pale brown powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 100-105°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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
30 (1H, brs)

Example 19

3-(4-Ethoxy-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
Pale brown powder (ethyl acetate)

35 Melting point 118-120°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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,
5 brs)

Example 20

5-Fluoro-3-(4-isopropoxy-2-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-
4-one

10 White powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 113-115°C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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),
15 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)

Example 21

5,6-Difluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

20 Pale brown powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 198-200°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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=
25 12.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s), 11.50 (1H, brs)

Example 22

8-Bromo-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

30 Melting point 134-135°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

35 Example 23

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(pyrrolidin-1-carbonyl)-1H-quinolin-4-one

Orange powder (ethyl acetate)

Melting point 236-237°C

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

10

Example 24

8-Cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate-ethanol)

15 Melting point 190-191°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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

20 (1H, brs)

Example 25

8-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

25 Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 224-225°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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,

30 brs)

Example 26

N-{3-[5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-8-yloxy]propyl}acetamide

35 Pale brown powder (ethanol)

Melting point 229-231°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 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),
5 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, brs), 11.40 (1H, brs)

Example 27

N-{3-[5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-8-yloxy]propyl}methanesulfonamide

- 10 Pale brown powder (ethanol)

Melting point 120-121°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 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),
15 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 11.34 (1H, brs)

Example 28

5-Fluoro-8-(N-isobutyl-N-methylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

- 20 White powder (ethyl acetate)

Melting point 144-145°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 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
25 (3H, m), 7.88 (1H, s), 11.02 (1H, brs)

Example 29

5-Fluoro-8-(N-isopropyl-N-methylamino)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

- 30 White powder (ethyl acetate)

Melting point 267-269°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 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),
35 10.94 (1H, brs)

Example 30

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(N-methyl-N-propylamino)-1H-quinolin-4-one

5 Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 145-146°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
10 7.82 (1H, s), 11.07 (1H, brs)

Example 31

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-quinolin-4-one

15 White powder (ethyl acetate)

Melting point 171-172°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δppm:

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),
20 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

Example 32

1-{3-[5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-8-yloxy]propyl}-1,3,3-trimethyl urea

25 Brown amorphous solid (diethyl ether)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
30 11.40 (1H, brs)

Example 33

3-(4-Ethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

35 Melting point 203-205°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.76-1.91 (2H, m),
3.99-4.13 (4H, m), 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)

5

Example 34

5-Fluoro-8-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one hydrochloride

Pale yellow powder (ethyl acetate)

10 Melting point 100-101°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15

Example 35

3-(4-Cyclopropylmethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

20 Melting point 162-163°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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), 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),

25 7.50 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.79 (1H, s), 11.25 (1H, brs)

Example 36

5-Fluoro-8-(2-methoxyethoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

30 Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 142-144°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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,

35 J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 11.10 (1H, brs)

Example 37

8-Cyclopentyloxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

5 Melting point 213-215°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.50-1.70 (2H, 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)

10

Example 38

5-Fluoro-3-(4-methylsulfanylphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 198-199°C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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)

20 Example 39

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 108-110°C

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

30

Example 40

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propylsulfanyl-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 173-174°C

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

5 Example 41

8-Cyclobutylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 193-194°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15

Example 42

8-tert-Butoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethyl acetate-diethyl ether)

Melting point 206-208°C

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

25 Example 43

5-Fluoro-8-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale dark brown powder (ethyl acetate)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

30

Example 44

5-Fluoro-8-methoxymethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

35 Pale dark brown powder (dichloromethane-methanol)

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

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

Example 45

8-(3-Benzyloxypropoxy)-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-
4-one

Dark brown amorphous solid

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15

Example 46

8-(2-Benzyloxypropoxy)-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-
4-one

Dark brown amorphous solid

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

25 Example 47

8-Cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-
quinolin-4-one

Amberlyst 15 (350 mg, a product of Sigma Aldrich Corp.)
was added to a benzene solution (40 ml) of 2-cyclopropylmethoxy-

30 5-fluoroaniline (760 mg, 4.2 mmol) and ethyl α-acetyl-4-
methoxyphenyl acetate (1.0 g, 4.2 mmol), and the mixture was
heated under reflux for 19 hours while using a Dean-Stark trap
and being stirred. The reaction mixture was cooled to room
temperature, the resin was removed by filtration, and the
35 filtrate was concentrated under reduced pressure. Diphenyl ether

(2.2 ml) was added to the residue, and the mixture was heated using a mantle heater and then stirred for 1 hour under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and purified directly by silica gel column chromatography (dichloromethane :

5 methanol = 80 : 1 $\rightarrow$ 60 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 120 mg of powdery pale yellow 8-cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-one (yield: 8%).

10 Melting point 167-169°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15

The compound of the following Example 48 was prepared in the same manner as the above Example 47, using corresponding starting materials.

20 Example 48

2-Ethyl-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
Pale brown powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 169-171°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

25 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)

Example 49

30 5-Fluoro-8-propoxy-3-pyridin-3-yl-1H-quinolin-4-one

5-Fluoro-3-iodo-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (600 mg, 1.73 mmol) was suspended in 1,2-dimethoxyethane (12 ml). 3-pyridine boronic acid (752 mg), 1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro palladium(II)-

35 dichloromethane complex (PdCl₂(DPPF)) (76 mg, 0.093 mmol), and 2N

sodium carbonate aqueous solution (2.54 ml) were added to the resulting suspension in that order. The mixture was stirred at 90°C for 2 hours under a nitrogen atmosphere. After the reaction mixture was cooled to room temperature, water was added, and the
5 resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 15 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and then recrystallized from
10 ethanol to thereby obtain 185 mg of powdery pale brown 5-fluoro-8-propoxy-3-pyridin-3-yl-1H-quinolin-4-one (yield: 36%).

Melting point 234-236°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.86 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz),
15 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)

The compounds of the following Examples 50 to 66 were
20 prepared in the same manner as the above Example 49, using corresponding starting materials.

Example 50

3-(4-Ethoxy-3-fluorophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one
25 Pale yellow powder (ethanol)

Melting point 176-177°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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
30 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.87 (1H, s), 11.45 (1H, s)

Example 51

5-Fluoro-8-propoxy-3-pyridin-4-yl-1H-quinolin-4-one
35 Pale brown powder (ethanol)

Melting point 259-261°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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
5 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)

Example 52

5-Fluoro-3-(4-phenoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

10 Pale brown powder (ethanol)

Melting point 228-230°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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 Hz, J=12.1Hz), 6.97-7.02 (4H, m), 7.10-7.15
15 (2H, m), 7.34-7.63 (4H, m), 7.88 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

Example 53

3-(4-Ethylphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

20 Melting point 153-154°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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 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),
25 7.83 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

Example 54

3-(4-Acetylphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

30 Melting point 180-181°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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), 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)

Example 55

Methyl 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl)
benzoate

White powder (ethyl acetate)

5 Melting point 201-202°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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

Example 56

5-Fluoro-8-propoxy-3-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl]-1H-
quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

15 Melting point 236-237°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),

20 11.40 (1H, brs)

Example 57

4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl)-N,N-
dimethylbenzamide

25 Pale brown powder (ethyl acetate)

Melting point 235-237°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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,

30 J=8.0 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, s), 11.41 (1H, brs)

Example 58

5-Fluoro-3-furan-2-yl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethyl acetate)

35 Melting point 210-212°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

5

Example 59

5-Fluoro-8-propoxy-3-thiophen-2-yl-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

Melting point 211-213°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15 Example 60

3-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl)thiophene-2-
carbaldehyde

White powder (ethyl acetate)

Melting point 190-191°C

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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 (1H, s), 11.40 (1H, brs)

25 Example 61

3-(4-Dimethylaminophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 206-207°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

30 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), 7.76 (1H, s), 11.18 (1H,
brs)

35 Example 62

95

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

Melting point 217-218°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 5 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)

Example 63

- 10 5-Fluoro-3-(6-methoxypyridin-3-yl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 215-216°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 15 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)

Example 64

3-(2,6-Dimethoxypyridin-3-yl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-

20 one

Pale red powder (ethyl acetate)

Melting point 198-199°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 25 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)

Example 65

- 30 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

Melting point 156-157°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 35 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)

Example 66

8-Cyclopropylmethoxy-1-ethyl-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-

5 quinolin-4-one

Brown powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 150-152°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.34-0.38 (2H, m), 0.57-0.64 (2H, m), 1.27-1.39 (4H, m), 3.75 (3H,
10 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)

Example 67

15 5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

5-Fluoro-3-iodo-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

(400 mg, 1.11 mmol), 4-methoxyphenyl boronic acid (504 mg, 3.3
mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro palladium
(II)-dichloro methane complex (PdCl₂(DPPF)) (100 mg, 0.12 mmol)
20 and a 2N sodium carbonate aqueous solution (1 ml) were added to
1,2-dimethoxyethane (3 ml), and the mixture was heated at 170°C
for 10 minutes (microwave reactor). The reaction mixture was
cooled to room temperature, and filtration with Celite was
carried out. The filtrate was extracted with dichloromethane, and
25 washed with water. The organic layer was dried over anhydrous
magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure.
The residue was then purified by silica gel column chromatography
(dichloromethane : methanol = 100 : 0 → 40 : 1). The purified
product was concentrated under reduced pressure, and the residue
30 was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 230 mg of
powdery white 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-8-propoxy-1H-
quinolin-4-one (yield: 61%).

Melting point 211-212°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

35 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)

5 The compounds of the following Examples 68 to 85 were prepared in the same manner as the above Example 67, using corresponding starting materials.

Example 68

5-Fluoro-2-methyl-8-propoxy-3-pyridin-3-yl-1H-quinolin-4-one

10 White powder (ethyl acetate)

Melting point 190-192°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

Example 69

5-Fluoro-2-methyl-8-propoxy-3-pyridin-4-yl-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

20 Melting point 265-266°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

25

Example 70

5-Fluoro-2-methyl-8-propoxy-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

30 Melting point 167-168°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

35

Example 71

3-(4-Ethylphenyl)-5-fluoro-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (ethyl acetate)

Melting point 221-222°C

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

10 Example 72

5-Fluoro-2-methyl-8-propoxy-3-thiophen-2-yl-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 233-234°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 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), 6.86-7.20 (4H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 10.70 (1H,
brs)

Example 73

20 3-(4-Dimethylaminophenyl)-5-fluoro-2-methyl-8-propoxy-1H-
quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 255-257°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

25 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), 7.11-7.17 (1H, m), 10.45 (1H, brs)

Example 74

30 5-Fluoro-3-(4-fluorophenyl)-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethyl acetate)

Melting point 196-197°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 2.25 (3H, s), 4.12 (2H,
35 t, 6.8 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.15-7.29 (5H, m), 10.06 (1H, brs)

Example 75

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluoro-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

5 Pale brown powder (ethyl acetate)

Melting point 100-101°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
10 6.80-6.94 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 10.47 (1H, brs)

Example 76

5-Fluoro-3-furan-2-yl-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethyl acetate)

15 Melting point 203-204°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

20

Example 77

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one

White powder (n-hexane-ethyl acetate)

25 Melting point 170-171°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

30

Example 78

5-Fluoro-3-furan-2-yl-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (n-hexane-ethyl acetate)

35 Melting point 134-136°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

5

Example 79

3-(4-Dimethylaminophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-2-trifluoromethyl-
1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (n-hexane-ethyl acetate)

10 Melting point 176-177°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

15

Example 80

3-(4-Ethylphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-
quinolin-4-one

White powder (n-hexane-ethyl acetate)

20 Melting point 187-188°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

25

Example 81

5-Fluoro-3-(4-fluorophenyl)-8-propoxy-2-trifluoromethyl-1H-
quinolin-4-one

Brown powder (n-hexane-ethyl acetate)

30 Melting point 154-155°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

35

Example 82

5-Fluoro-8-propoxy-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one

Pale red powder (n-hexane-ethyl acetate)

5 Melting point 143-144°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

10 Example 83

5-Fluoro-2-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 195-197°C

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

20 Example 84

5-Fluoro-3-furan-2-yl-2-isopropyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 113-114°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

25 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)

30 Example 85

5-Fluoro-8-propoxy-3-thiophen-2-yl-2-trifluoromethyl-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate-n-hexane)

Melting point 149-150°C

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

-89-

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)

Example 86

- 5 5-Fluoro-8-furan-2-yl-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one
8-bromo-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one
(150 mg, 0.43 mmol), 2-furan boronic acid (145 mg, 1.3 mmol),
1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro palladium (II)-
dichloromethane complex (PdCl₂(DPPF)) (35 mg, 0.04 mmol) and a 2N
10 sodium carbonate aqueous solution (1 ml) were added to 1,2-
dimethoxyethane (3 ml), and the mixture was heated at 180°C for 10
minutes (microwave reactor). After the reaction mixture was
cooled to room temperature, dichloromethane was added, and then
filtration with Celite was carried out. The filtrate was
15 extracted with dichloromethane and washed with water. The organic
layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then
concentrated under reduced pressure. The residue was then
purified by silica gel column chromatography (dichloromethane).
The purified product was concentrated under reduced pressure, and
20 the residue was recrystallized from n-hexane-ethyl acetate to
thereby obtain 100 mg of powdery slightly orange 5-fluoro-8-
furan-2-yl-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (yield: 70%).
Melting point 209-211°C
¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
25 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)

- The compounds of the following Examples 87 and 88 were
prepared in the same manner as the above Example 86, using
30 corresponding starting materials.

Example 87

- 5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-thiophen-3-yl-1H-quinolin-4-one
Pale yellow powder (ethyl acetate)
35 Melting point 183-184°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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)

5 Example 88

8-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale yellow powder (ethyl acetate)

Melting point 276-277°C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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)

Example 89

15 4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl)benzoic acid
Methyl 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-

3-yl)benzoate (330 mg, 0.93 mmol) was suspended in a mixed solvent of ethanol (3 ml) and THF (3 ml). A 1.24N lithium hydroxide aqueous solution (2 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Water was added to the reaction mixture, and then the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated to dryness under reduced pressure to thereby obtain 300 mg of powdery white 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl)benzoic acid (yield: 95%).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

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)

Example 90

5-Fluoro-3-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

35 4-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-

yl)benzoic acid (260 mg, 0.76 mmol), morpholine (99.5 mg, 1.14 mmol), WSC (189 mg, 0.99 mmol) and HOBT (151 mg, 0.99 mmol) were added to DMF (10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 30 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 80 mg of powdery white 5-fluoro-3-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 26%).

Melting point 234-236°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

Example 91

5-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Sodium hydride (60% in oil, 76 mg, 1.9 mmol) was added to a DMF solution (10 ml) of 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (400 mg, 1.22 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Methyl iodide (225 mg, 1.6 mmol) was added thereto, and then the resulting mixture was stirred at room temperature for 19 hours. Water and ethyl acetate were added to the reaction mixture to separate the mixture into two layers. The organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 1 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 365 mg of powdery pale yellow 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 72%).

Melting point 147-148°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
5 7.57-7.61 (2H, m), 7.96 (1H, s)

The compounds of the following Examples 92 to 94 were prepared in the same manner as the above Example 91, using corresponding starting materials.

10

Example 92

1-Ethyl-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 123-125°C

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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)

20

Example 93

1-(2-Ethoxyethyl)-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

White powder (ethyl acetate)

25 Melting point 108-109°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
30 7.93 (1H, s)

Example 94

1-Cyclopropylmethyl-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

35 Pale yellow powder (n-hexane)

Melting point 60-62°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
5 7.28-7.33 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, s)

Example 95

5-Fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

A dichloromethane solution (5 ml) of 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (249 mg, 0.76 mmol)
10 was cooled to -10°C in a methanol-ice bath. A 1N boron tribromide (4.08 ml) was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Ice water and dichloromethane were added to the reaction mixture, and the resultant insoluble matter was
15 collected by filtration. The filtrate was separated and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue and the substance remaining on the filter were mixed, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 60 : 1 → 25 : 1). The purified
20 product was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate was added to crystallize the residue. The crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and then dried to thereby obtain 220 mg of powdery pale yellow 5-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 92%).

25 Melting point 271-272°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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

Example 96

5-Fluoro-8-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

5-Fluoro-8-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (1.0 g, 3.34 mmol) was suspended in dichloromethane (40 ml),
35

and the suspension was cooled to -10°C in a methanol-ice bath. A 1N boron tribromide (17 ml) was added thereto, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Ice water and dichloromethane were added to the reaction mixture, and the resultant insoluble matter was collected by filtration. The substance remaining on the filter was washed with water, dried and purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 20 : 1 $\rightarrow$ 8 : 1 $\rightarrow$ ethyl acetate : methanol = 4 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure and ethyl acetate was then added to crystallize the residue. The crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and dried to thereby obtain 360 mg of powdery pale gray 5-fluoro-8-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (yield: 40%).

Melting point $303-305^{\circ}\text{C}$ (decomposition)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

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)

20

Example 97

5-Fluoro-3-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Aluminum chloride (108 mg, 0.81 mmol) was added to a dichloromethane solution (5 ml) of 5-fluoro-3-(4-isopropoxy-2-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (120 mg, 0.31 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water and dichloromethane were added to the reaction mixture, and separated. The organic layer was then washed with water. The washed organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 10 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 100 mg of powdery white 5-fluoro-3-(4-

hydroxy-2-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 90%).

Melting point 251-253°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.01-1.07(3H, t, J=7.4 Hz), 1.77-1.88(2H, m), 3.63(3H, s), 4.07-
5 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)

The compound of the following Example 98 was prepared
in the same manner as the above Example 97, using corresponding
10 starting materials.

Example 98

5-Fluoro-3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-
one

15 White powder (ethyl acetate)

Melting point 208-209°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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), 6.43-6.51 (2H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.16-7.25 (2H,
20 m), 7.95 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.93 (1H, brs)

Example 99

5-Fluoro-8-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

2N Hydrochloric acid (6.0 ml) was added to an ethanol
25 solution (18 ml) of 5-fluoro-8-methoxymethoxy-3-(4-
methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (350 mg, 1.06 mmol). The mixture
was stirred at 55°C for 1 hour. The stirred mixture was cooled to
room temperature, and 1N sodium hydrate (11.6 ml) was added
thereto to obtain a pH of 3 to 4. The mixture in which pH was
30 adjusted was concentrated under reduced pressure, and the residue
was then purified by silica gel column chromatography
(dichloromethane : methanol = 50 : 1 → 20 : 1). The purified
product was concentrated under reduced pressure, and the residue
was crystallized from ethanol, collected by filtration, washed
35 with ethanol, and dried to thereby obtain 165 mg of powdery pale

dark brown 5-fluoro-8-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (yield: 54%).

Melting point 270-272°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 5 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)

Example 100

- 10 5-Fluoro-3-(2-hydroxymethylthiophen-3-yl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

- 3-(5-Fluoro-4-oxo-8-propoxy-1,4-dihydroquinolin-3-yl) thiophene-2-carbaldehyde (120 mg, 0.39 mmol) was suspended in ethanol (5 ml), and sodium borohydride (19.24 mg) was added to
15 the suspension. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Dichloromethane was added to the reaction mixture, which was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column
20 chromatography (dichloromethane : methanol = 30 : 1). The purified product was concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to thereby obtain 110 mg of powdery white 5-fluoro-3-(2-hydroxymethylthiophen-3-yl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one (yield: 82%).

- 25 Melting point 181-184°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 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,
30 brs)

Example 101

5-Fluoro-8-(3-hydroxypropoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

- 35 8-(3-Benzyloxypropoxy)-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-

quinolin-4-one (1.95 g, 4.49 mmol) and a 10% palladium carbon (720 mg) were added to ethanol (50 ml). The mixture was stirred at 50°C for 7.5 hours under a hydrogen atmosphere (1 atmosphere) and subjected to a catalytic reduction. The reaction mixture was
5 cooled to room temperature, and filtration with Celite was conducted to remove the solvent. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : methanol = 80 : 1 → 20 : 1). The purified product was concentrated under reduced
10 pressure, and the residue was concentrated to dryness to thereby obtain 820 mg of pale dark brown amorphous solid 5-fluoro-8-(3-hydroxypropoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (yield: 53%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 1.92-2.02 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.20 (2H, t, J=6.2Hz), 4.59 (1H, brs), 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)

The compound of the following Example 102 was prepared
20 in the same manner as the above Example 101, using corresponding starting materials.

Example 102

5-Fluoro-8-(2-hydroxypropoxy)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-
25 one

White powder (ethyl acetate)

Melting point 216-218°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

30 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)

The compounds of the following Examples 103 and 104 were prepared in the same manner as the above Example 1, using
35 corresponding starting materials.

Example 103

5-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethyl acetate)

5 Melting point 194-196°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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),
10 11.23 (1H, brs)

Example 104

5-Bromo-8-cyclopentyloxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one

Pale brown powder (ethanol)

15 Melting point 213-215°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

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

20

Pharmacological Test 1

Evaluation of improvement of mitochondrial dysfunction using human neuroblastoma cell lines SH-SY5Y treated with 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)

25 In human neuroblastoma cell lines SH-SY5Y in which mitochondrial activity was injured by MPP⁺ treatment (Bollimuntha S. et al., J Biol Chem, 280, 2132-2140 (2005) and Shang T. et al., J Biol Chem, 280, 34644-34653 (2005)), improvement of the mitochondrial dysfunction was evaluated on the basis of the
30 measurement value of the mitochondrial oxidation reduction activity using Alamar Blue fluorescent dye after the compound addition (Nakai M. et al, Exp Neurol, 179, 103-110 (2003)).

The human neuroblastoma cell lines SH-SY5Y were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium containing 10%
35 fetal bovine serum (DMEM containing 50 units/ml penicillin and 50

µg/ml streptomycin as antibiotics) at 37°C in the presence of 5% carbon dioxide. Cells were scattered on a poly-D-lysine-coated 96-well black plate at a concentration of $3-6 \times 10^4$ cells/cm² (medium amount: 100 µl/well), and cultured in the above medium for two days. Further, the medium was changed to a DMEM containing a 1% N2 supplement (N2-DMEM) or to a medium (100 µl/well) in which 1.5 mM MPP⁺ was dissolved. The cells were cultured therein for 39 to 48 hours, and then subjected to a mitochondrial oxidation reduction activity measurement system. A sample compound that had been previously dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) was diluted with N2-DMEM, and added in a volume of 10 µl/well 24 hours before the activity measurement (final compound concentration: 0.01 to 1 µg/ml).

After removal of the medium by suction, a balanced salt solution containing 10% Alamar Blue (154 mM sodium chloride, 5.6 mM potassium chloride, 2.3 mM calcium chloride, 1.0 mM magnesium chloride, 3.6 mM sodium bicarbonate, 5 mM glucose, 5 mM HEPES, pH 7.2) was added in a volume of 100 µl/well, and reacted in an incubator at 37°C for 1 hour. The fluorescent intensity was detected using a fluorescence detector (a product of Hamamatsu Photonics K.K., excitation wavelength 530 nm, measurement wavelength 580 nm) to thereby measure the mitochondrial oxidation reduction activity.

The fluorescent intensity of the well of the cells cultured in a medium containing MPP⁺ and in each of the sample compounds was relatively evaluated based on a 100% fluorescent intensity of the well of the cells cultured in a medium containing DMSO alone (final concentration: 0.1%). When the MPP⁺-induced cell groups exhibited higher fluorescent intensity than the cell groups cultured in DMSO alone, the test compound was judged to have the improved activity of the mitochondrial dysfunction.

Table 1

Evaluation of improvement of mitochondrial dysfunction using human neuroblastoma cell lines SH-SY5Y treated with 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)

5

Test Compound Concentration (µg/ml)	Fluorescence Intensity (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Compound of Example 1	50	51	62	70	66	64
Compound of Example 3	51	54	63	70	78	74
Compound of Example 4	47	56	61	70	72	59
Compound of Example 6	53	59	71	85	88	83
Compound of Example 21	46	52	59	63	74	57
Compound of Example 24	54	60	70	82	78	84
Compound of Example 25	41	46	56	66	50	24
Compound of Example 30	46	50	54	69	64	56
Compound of Example 31	38	45	45	57	59	48
Compound of Example 34	60	69	74	77	78	87
Compound of Example 35	63	75	88	99	95	65
Compound of Example 36	59	63	65	74	71	91
Compound of Example 37	57	64	73	78	70	61
Compound of Example 38	54	66	67	86	81	78
Compound of Example 40	53	60	64	76	70	72
Compound of Example 47	49	51	58	71	73	82
Compound of Example 53	48	53	56	67	60	67
Compound of Example 59	50	53	56	67	66	54
Compound of Example 61	61	70	65	85	80	86

Table 1 (continued)

Test Compound Concentration (µg/ml)	Fluorescence Intensity (%)					
	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Compound of Example 62	55	66	62	79	84	80
Compound of Example 63	56	58	65	74	75	85
Compound of Example 64	56	55	65	74	72	77
Compound of Example 66	57	66	72	83	77	60
Compound of Example 70	53	56	57	67	71	63
Compound of Example 71	50	56	61	73	78	72
Compound of Example 86	46	52	59	68	61	39
Compound of Example 87	58	63	66	79	63	51
Compound of Example 91	55	65	69	81	82	83
Compound of Example 92	55	63	75	77	69	55
Compound of Example 93	58	66	79	86	80	69
Compound of Example 94	51	56	67	69	59	41
Compound of Example 100	53	56	56	71	73	84

Pharmacological Test 2

- 5 Evaluation of dopaminergic neuronal protective activity using C57BL/6 mouse treated with 1-methyl-4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydro pyridine (MPTP)

Using a mouse having MPTP-injured dopaminergic neurons (Chan P. et al., J Neurochem, 57,348-351 (1991)), the dopamine neuroprotective activity was evaluated based on dopamine contents and protein levels of tyrosine hydroxylase (TH) and dopamine transporter (DAT) (i.e., dopaminergic neuronal marker proteins) in the brain corpus striatum region after the compound administration (Mori A. et al., Neurosci Res, 51, 265-274(2005)).

15 A male C57BL/6 mouse (provided by Japan Charles River

Inc., 10 to 12 weeks) was used as a test animal. MPTP was dissolved in a physiological salt solution so that the concentration became 4 mg/ml, and then administered to the mouse subcutaneously in a volume of 10 ml/kg. The test compound was
5 suspended in a 5% gum arabic/physiological salt solution (w/v) so that a compound having a concentration of 1 mg/ml could be obtained. Each of the test compounds or solvents thereof was orally administered to the mouse after 30 minutes, 24 hours, and 48 hours of the MPTP administration. The mouse was decapitated
10 after 72 hours of the MPTP administration, the brain was removed, and each side of the striatum was dissected.

The left striatum was used as a sample to detect the protein level by Western blot analysis. Each tissue was homogenized in a HEPES buffer sucrose solution (0.32 M sucrose, 4
15 $\mu\text{g/ml}$ pepstatin, 5 $\mu\text{g/ml}$ aprotinin, 20 $\mu\text{g/ml}$ trypsin inhibitor, 4 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 0.2 mM phenylmethanesulfonyl fluoride, 2 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 2 mM ethylene glycol bis (β aminoethyl ether) tetraacetic acid, 20 mM HEPES, pH 7.2), and assayed for protein using a bicinchoninic acid kit for protein
20 assay (provided by Pierce Corporation). Each homogenized sample, having an equal amount of protein which had been dissolved in a Laemmli sample buffer solution, was subjected to electrophoresis through sodium dodecyl sulfurate polyacrylamide gels. The protein separated by electrophoresis was electrically transferred to
25 polyvinylidene fluoride membranes. The membranes were reacted with specific primary antibody for TH, DAT, and housekeeping proteins, i.e., the $\alpha 1$ subunit of Na^+/K^+ -ATPase and actin (Na^+/K^+ -ATPase, a product of UpState Biotechnology Inc.; others are products of Chemi-Con Corporation). Subsequently, a horseradish
30 peroxidase-labeled secondary antibody (a product of Amersham K.K.) for each primary antibody was fixed, and the chemiluminescence associated with enzyme activity of peroxidase was detected using X-ray film. The density of the protein band on the film was analyzed using a densitometer (a product of Bio-rad
35 Laboratories Inc.) to obtain the TH value relative to Na^+/K^+ -

ATPase and the DAT value relative to actin.

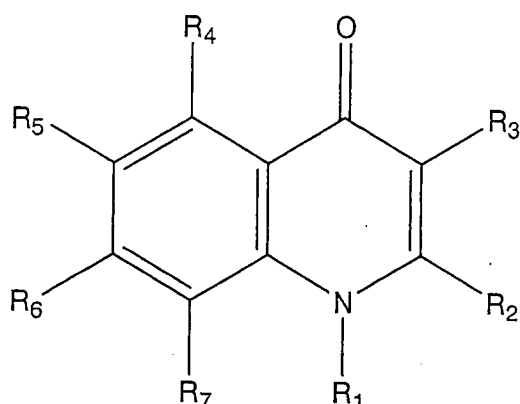
The right striatum, the tissue weight of which was measured immediately after dissection, was used as an analysis sample for determining the dopamine content. Each tissue was
 5 homogenized in a 0.1 N perchloric acid solution containing isoproterenol as an internal standard substance of the measurement, using an ultrasonic homogenizer while being cooled with ice. The supernatant obtained from 20,000 g of homogenate that had been centrifuged at 4°C for 15 minutes was subjected to a
 10 high performance liquid chromatography with a reversed phase column (a product of Eicom Corporation). A mobile phase 15% methanol 0.1 M citric acid/0.1 M sodium acetate buffer solution (containing 190 mg/l 1-sodium octane sulfonate, 5 mg/l EDTA, pH 3.5) was flowed at a rate of 0.5 ml/min, and the dopamine peak of
 15 each sample was detected using an electrochemical detector (applied voltage +750 mV vs. Ag/AgCl, a product of Eicom Corporation). With reference to the identified dopamine peak, the dopamine content per tissue weight was calculated in each sample using analysis software (a product of Gilson Inc.).

20 In both analyses, the value of the sample derived from the MPTP-induced mice in which only the test compound or the solvent was administered was expressed relative to the value of the sample derived from the mice without MPTP treatment (100%). Values were analyzed statistically using a nonclinical
 25 statistical analysis system. Values of significance probability < 0.05 were defined as statistically significant. In the MPTP-induced mice, when the test drug group showed an increase in protein level compared to the solvent group, and a significant difference was observed between these groups at t-assay, the test
 30 drug was judged to have dopamine neuroprotective activity.

CLAIMS

1. A quinolone compound represented by General Formula

(1)



(1)

5

or a salt thereof,

wherein R₁ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkyl group, or a lower alkoxy lower alkyl group;

10

R₂ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a halogen-substituted lower alkyl group;

R₃ represents a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, or a pyridyl group, each of the groups optionally being substituted with one or more groups selected from the group consisting of the following (1) to (16) on the aromatic or heterocyclic ring represented by the above R₃:

- (1) lower alkyl groups,
- (2) lower alkoxy groups,
- (3) halogen-substituted lower alkoxy groups,
- 20 (4) a phenoxy group,
- (5) lower alkylthio groups,
- (6) a hydroxy group,
- (7) hydroxy lower alkyl groups,
- (8) halogen atoms,
- 25 (9) lower alkanoyl groups,
- (10) lower alkoxy carbonyl groups,
- (11) amino groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups,

- (12) carbamoyl groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups,
(13) cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkoxy groups,
(14) pyrrolidinyl carbonyl groups,
5 (15) morpholinyl carbonyl groups, and
(16) a carboxyl group;
- R₄ represents a halogen atom;
R₅ represents a hydrogen atom or a halogen atom;
R₆ represents a hydrogen atom; and
10 R₇ represents any one of groups (1) to (15) below;
- (1) a hydroxy group,
(2) a halogen atom,
(3) a lower alkoxy group,
(4) a halogen-substituted lower alkoxy group,
15 (5) a hydroxy lower alkoxy group,
(6) a lower alkoxy lower alkoxy group,
(7) an amino group optionally substituted with one or more members selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkoxy lower alkyl groups, and cyclo C₃₋₈ alkyl groups,
20 (8) an amino lower alkoxy group optionally substituted on the amino group with one or more members selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkanoyl groups, lower alkyl sulfonyl groups, and carbamoyl groups optionally substituted with one or more lower alkyl groups,
25 (9) a cyclo C₃₋₈ alkyloxy group,
(10) a cyclo C₃₋₈ alkyl lower alkoxy group,
(11) a tetrahydrofuryl lower alkoxy group,
(12) a lower alkylthio group,
(13) a heterocyclic group selected from the group consisting of
30 morpholinyl groups, pyrrolidinyl groups, furyl groups, thienyl groups, and benzothienyl groups,
(14) a phenyl lower alkoxy lower alkoxy group, and
(15) a pyrrolidinyl carbonyl group.

35 2. A quinolone compound of General Formula (1) or a salt

thereof according to claim 1,

wherein R₁ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;

R₂ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group;

5 R₃ represents a phenyl group or a pyridyl group, each of the groups optionally being substituted with one or two groups selected from the group consisting of the following (1), (2), (6), and (8) on the aromatic or heterocyclic ring represented by the above R₃:

- 10 (1) lower alkyl groups,
(2) lower alkoxy groups,
(6) a hydroxy group, and
(8) halogen atoms;

R₄ represents a halogen atom;

15 R₅ represents a hydrogen atom;

R₆ represents a hydrogen atom; and

R₇ represents any one of groups (3), (4), and (7)

below:

- (3) a lower alkoxy group,
20 (4) a halogen-substituted lower alkoxy group, and
(7) an amino group optionally substituted with one or two lower alkyl groups

3. A quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to claim 2 selected from the group consisting of:

- 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
3-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
30 5-fluoro-8-isopropoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,
3-(2,4-dichlorophenyl)-5-fluoro-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
8-ethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
35 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,

5-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-8-propoxy-1H-quinolin-4-one,
8-cyclopropylmethoxy-5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one,

5-fluoro-8-propoxy-3-pyridin-4-yl-1H-quinolin-4-one,

5 5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(N-methyl-N-propylamino)-1H-quinolin-4-one, and

5-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-8-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1H-quinolin-4-one.

10 4. A pharmaceutical composition comprising a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to claim 1 as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 5. A prophylactic and/or therapeutic agent for neurodegenerative diseases, diseases induced by neurological dysfunction, or diseases induced by deterioration of mitochondrion function, comprising as an active ingredient a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof
20 according to claim 1.

6. A prophylactic and/or therapeutic agent according to item 5, wherein the neurodegenerative disease is selected from the group consisting of Parkinson's disease, Parkinson's syndrome,
25 juvenile parkinsonism, striatonigral degeneration, progressive supranuclear palsy, pure akinesia, Alzheimer's disease, Pick's disease, prion disease, corticobasal degeneration, diffuse Lewy body disease, Huntington's disease, chorea-acanthocytosis, benign hereditary chorea, paroxysmal choreoathetosis, essential tremor,
30 essential myoclonus, Gilles de la Tourette's syndrome, Rett's syndrome, degenerative ballism, dystonia musculorum deformance, athetosis, spasmodic torticollis, Meige syndrome, cerebral palsy, Wilson's disease, Segawa's disease, Hallervorden-Spatz syndrome, neuroaxonal dystrophy, pallidal atrophy, spino-cerebellar
35 degeneration, cerebral cortical atrophy, Holmes-type cerebellar

111

atrophy, olivopontocerebellar atrophy, hereditary
olivopontocerebellar atrophy, Joseph disease,
dentatorubropallidoluysian atrophy, Gerstmann-Straussler-
Scheinker disease, Friedreich's Ataxia, Roussy-Levy syndrome,
5 May-White syndrome, congenital cerebellar ataxia, hereditary
episodic ataxia, ataxia telangiectasia, amyotrophic lateral
sclerosis, progressive bulbar palsy, spinal progressive muscular
atrophy, spinobulbar muscular atrophy, Werdnig-Hoffmann disease,
Kugelberg-Welander disease, hereditary spastic paraparesis,
10 syringomyelia, syringobulbia, Arnold-Chiari malformation,
Stiffman syndrome, Klippel-Feil syndrome, Fazio-Londe syndrome,
lower myelopathy, Dandy-Walker syndrome, spina bifida, Sjogren-
Larsson syndrome, radiation myelopathy, age-related macular
degeneration, and cerebral apoplexy selected from the group
15 consisting of cerebral infarction and cerebral hemorrhage.

7. A prophylactic and/or therapeutic agent according
to claim 5, wherein the disease induced by neurological
dysfunction is selected from the group consisting of spinal cord
20 injury, chemotherapy-induced neuropathy, diabetic neuropathy,
radiation damage, and demyelinating diseases selected from the
group consisting of multiple sclerosis, acute disseminated
encephalomyelitis, transverse myelitis, progressive multifocal
leucoencephalopathy, subacute sclerosing panencephalitis, chronic
25 inflammatory demyelinating polyneuropathy and Guillain-Barre
syndrome.

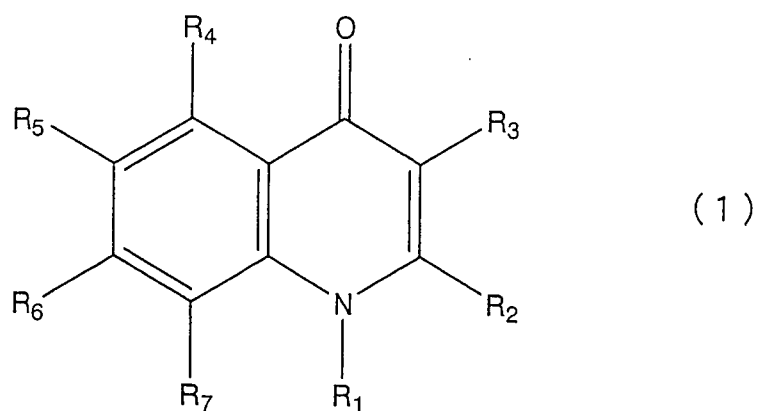
8. A prophylactic and/or therapeutic agent according
to claim 5, wherein the disease induced by deterioration of
30 mitochondrion function is selected from the group consisting of
Pearson's syndrome, diabetes, deafness, malignant migraine,
Leber's disease, MELAS, MERRF, MERRF/MELAS overlap syndrome, NARP,
pure myopathy, mitochondrial cardiomyopathy, myopathy, dementia,
gastrointestinal ataxia, acquired sideroblastic anemia,
35 aminoglycoside-induced hearing loss, complex III deficiency due

to inherited variants of cytochrome b, multiple symmetrical lipomatosis, ataxia, myoclonus, retinopathy, MNGIE, ANTL disease, Twinkle disease, POLG disease, recurrent myoglobinuria, SANDO, ARCO, complex I deficiency, complex II deficiency, optic nerve atrophy, fatal infantile complex IV deficiency, mitochondrial DNA deficiency, mitochondrial DNA deficiency syndrome, Leigh's encephalomyelopathy, chronic-progressive-external-ophthalmoplegia syndrome (CPEO), Kearns-Sayre syndrome, encephalopathy, lactacidemia, myoglobinuria, drug-induced mitochondrial diseases, schizophrenia, major depression disorder, bipolar I disorder, bipolar II disorder, mixed episode, dysthymic disorders, atypical depression, seasonal affective disorders, postpartum depression, minor depression, recurrent brief depressive disorder, intractable depression/chronic depression, double depression and acute renal failure.

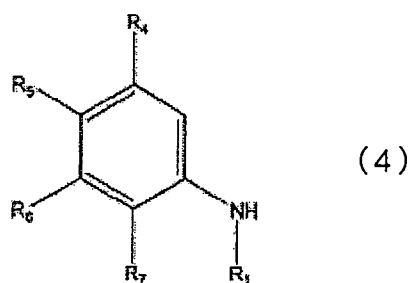
9. Use of a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to claim 1 as a drug.

10. A method for treating or preventing neurodegenerative diseases, diseases induced by neurological dysfunction, or diseases induced by deterioration of mitochondrion function, comprising administering a quinolone compound of General Formula (1) or a salt thereof according to claim 1 to a human or an animal.

11. A process for producing a quinolone compound of General Formula (1)

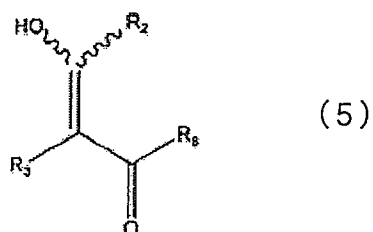


or a salt thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each defined above in claim 1, comprising reacting a compound
5 represented by General Formula (4)



wherein R_1 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each defined above in claim 1,
with a compound represented by General Formula (5)

10

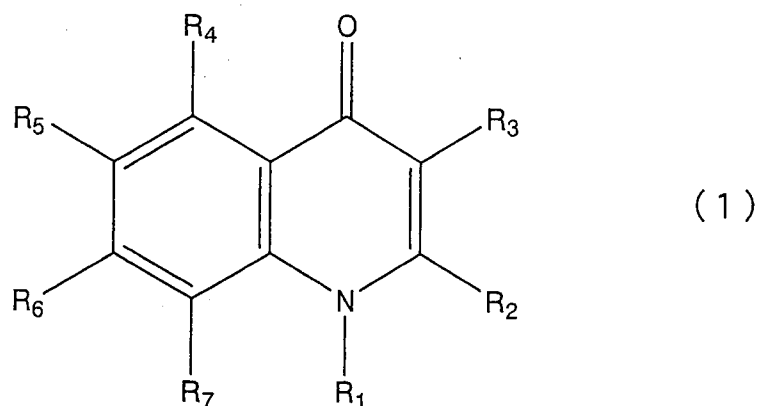


wherein R_2 and R_3 are each defined above in claim 1, and R_8 represents a lower alkoxy group, thereby giving an intermediate compound represented by General Formula (6)

15

ABSTRACT

The present invention provides a quinolone compound represented by General Formula (1)



5

or a salt thereof, wherein R₁ represents a hydrogen atom, etc.; R₂ represents a hydrogen atom, etc.; R₃ represents a phenyl group optionally being substituted with one or more substituents, etc.;

10 R₄ represents a halogen atom; R₅ represents a hydrogen atom or halogen atom; R₆ represents a hydrogen atom; and R₇ represents a hydroxyl group, etc. The quinolone compound have a functional improvement effect, which suppresses progression of neurological dysfunction by inhibiting the chronic progression of Parkinson's

15 disease or protecting dopamine neurons from the disease etiology, thereby prolonging the period before first administration begins.

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 neuodegenerativa 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 ortoestática, 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 multifármaco, en las cuales se utilizan los agonistas de receptor de dopamina, 20 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.

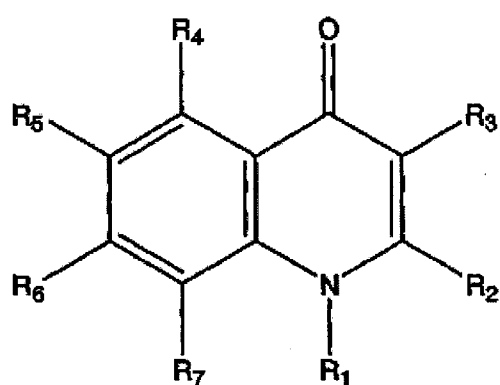
15

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 hidroxí,

(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

5 inferiores,

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

inferiores,

(13) grupos alcoxi inferiores cicloalquilo C₃₋₈,

(14) grupos pirrolidinil carbonilo,

10 (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

15 los grupos (1) a (15) adelante:

(1) un grupo hidroxil,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alcoxi inferior,

20 (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

25 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 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

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, torticolis 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 dentatorubropalido-luisiana, 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

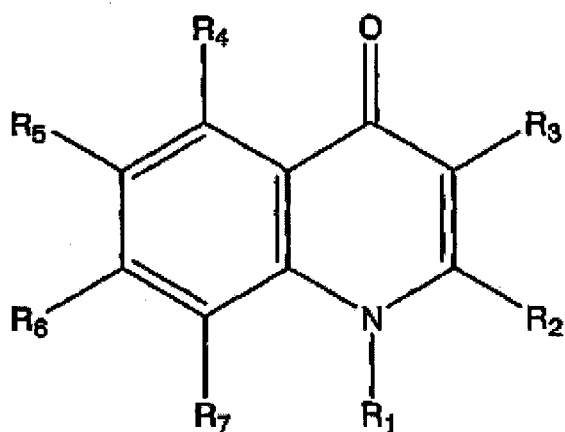
Ítem 8. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el ítem 5, en donde la enfermedad inducida por deterioro de la función de las mitocondrias se selecciona del grupo que consiste de síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, síndrome mixto de 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.

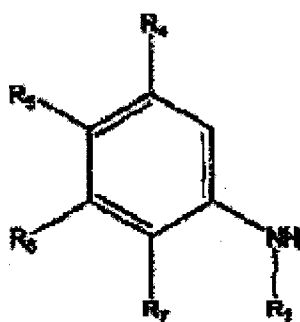
Ítem 11. Un proceso para producir un compuesto de quinolona de Fórmula General (1)



(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 el ítem 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto

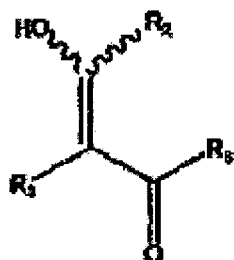
5 representado por la Fórmula General (4)



(4)

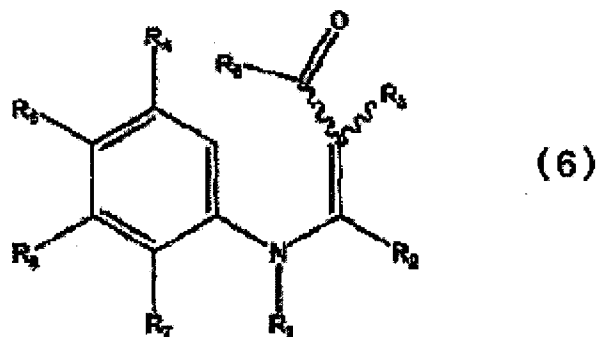
en donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen cada uno anteriormente en el ítem

10 1, con un compuesto representado por la Fórmula General (5)



(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.

10 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 C_{1-6} (preferiblemente C_{1-4}) 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.

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

15 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-

20 pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, perfluorohexilo, etc.

Ejemplos de los grupos alcoxi inferiores sustituidos por halógeno incluyen los grupos alcoxi inferiores sustituidos con uno a siete átomos de halógeno,

25 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 alquilo 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.

10

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 alcanilo 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 alcanoilo inferiores mencionados anteriormente, los grupos alquilsulfonilo inferiores mencionados anteriormente, grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo inferiores mencionados anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquiloxi C₃₋₈ incluyen grupos en los que se unen el grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un átomo de oxígeno.

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

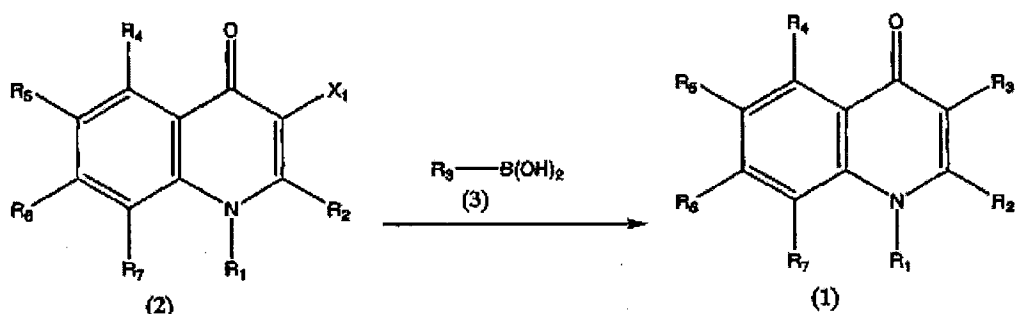
15 Ejemplos de grupos fenil alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores mencionados anteriormente sustituidos con uno a tres (preferiblemente un) grupo fenilo.

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



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.

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, 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.

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.

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.

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-

25

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.

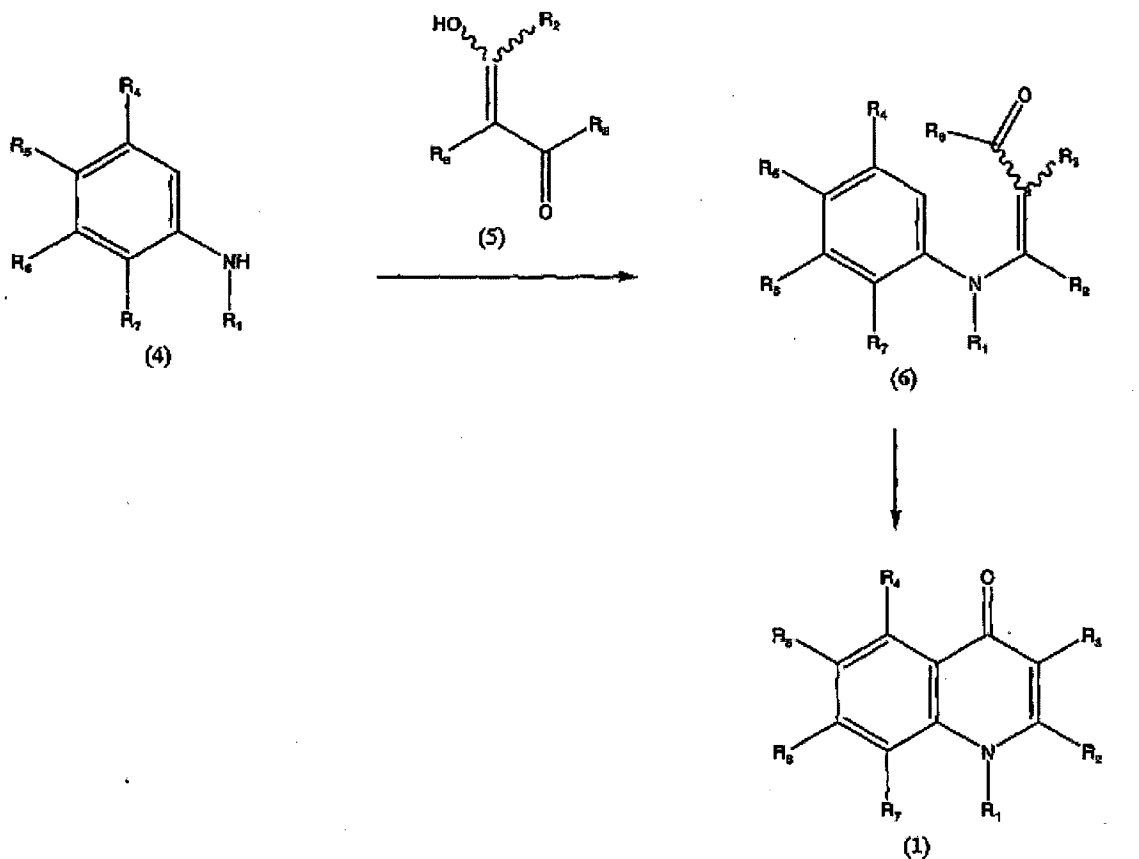
20 La reacción continúa usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. También se logra la reacción al calentar a 100 a 200° C durante 5 minutos a 1 hora utilizando un reactor de 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 cicliza 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 10 atmósferas de gas inerte que incluyen nitrógeno, argón, etc., o bajo presión incrementada.

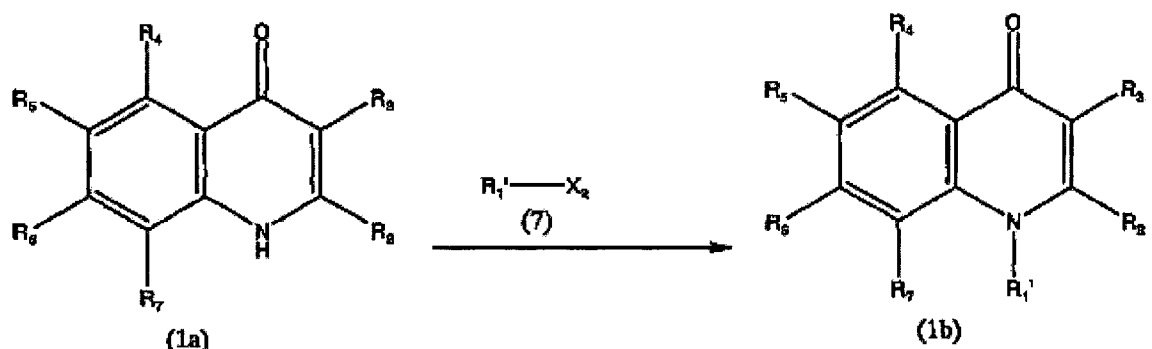
La reacción procede usualmente a temperatura ambiente a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C. Durante la reacción, remoción 15 azeotrópica de agua se conduce hasta que se completa la generación de agua de reacción. La reacción se finaliza usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

El proceso para producir el compuesto de Fórmula General (1) por vía de 20 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.

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 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son como se definió anteriormente, y R₁' es un grupo representado por R₁ diferente de hidrógeno, y X₂ representa un grupo que experimenta la misma reacción de sustitución como aquel de un halógeno o un átomo de halógeno.

Los halógenos representado por X₂ 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 X₂ incluyen grupos alquil sulfoniloxi inferior, grupos aril sulfoniloxi, grupos aralquil sulfoniloxi, etc.

Ejemplos de grupos alquil sulfoniloxi inferior incluyen grupos alquil sulfoniloxi C₁₋₆ 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 C₁₋₆ rectos o ramificados, grupos alcoxi C₁₋₆ 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 C₁₋₆ 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 C₁₋₆ rectos o ramificados, grupos alcoxi C₁₋₆ rectos o ramificados, un grupo nitro y átomos de halógeno como un sustituyente, o grupos alquil sulfoniloxi C₁₋₆ 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.

15

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 5 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 10 o en combinaciones de dos o más.

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

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; los carbonatos de hidrógeno de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de 20 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 25 alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butoxido 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.

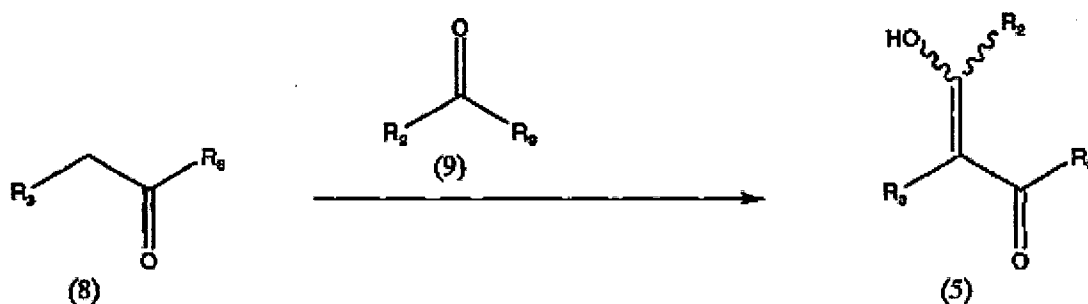
20 La reacción procede usualmente a 0° C a 200° C, y preferiblemente a temperatura ambiente a 150° C, y se completa usualmente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

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, 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 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, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]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)

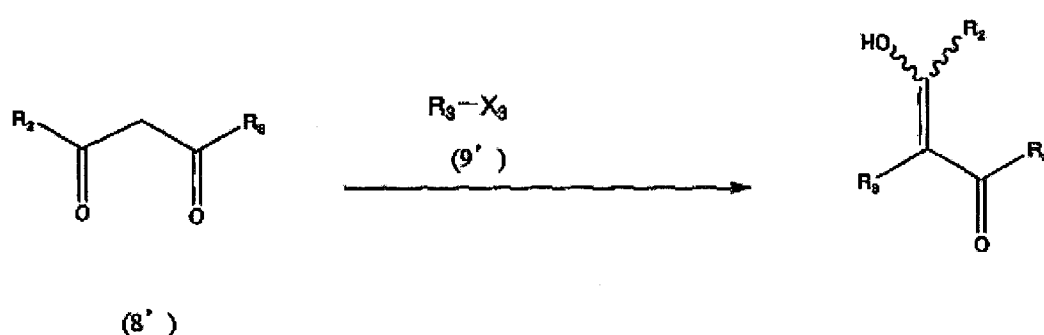
10 En el Esquema de Reacción 4, el Compuesto (9) se utiliza usualmente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 mol por mol de Compuesto (8), y preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por mol de Compuesto (8). La reacción se puede conducir bajo presión normal, bajo atmósferas 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 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 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 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.

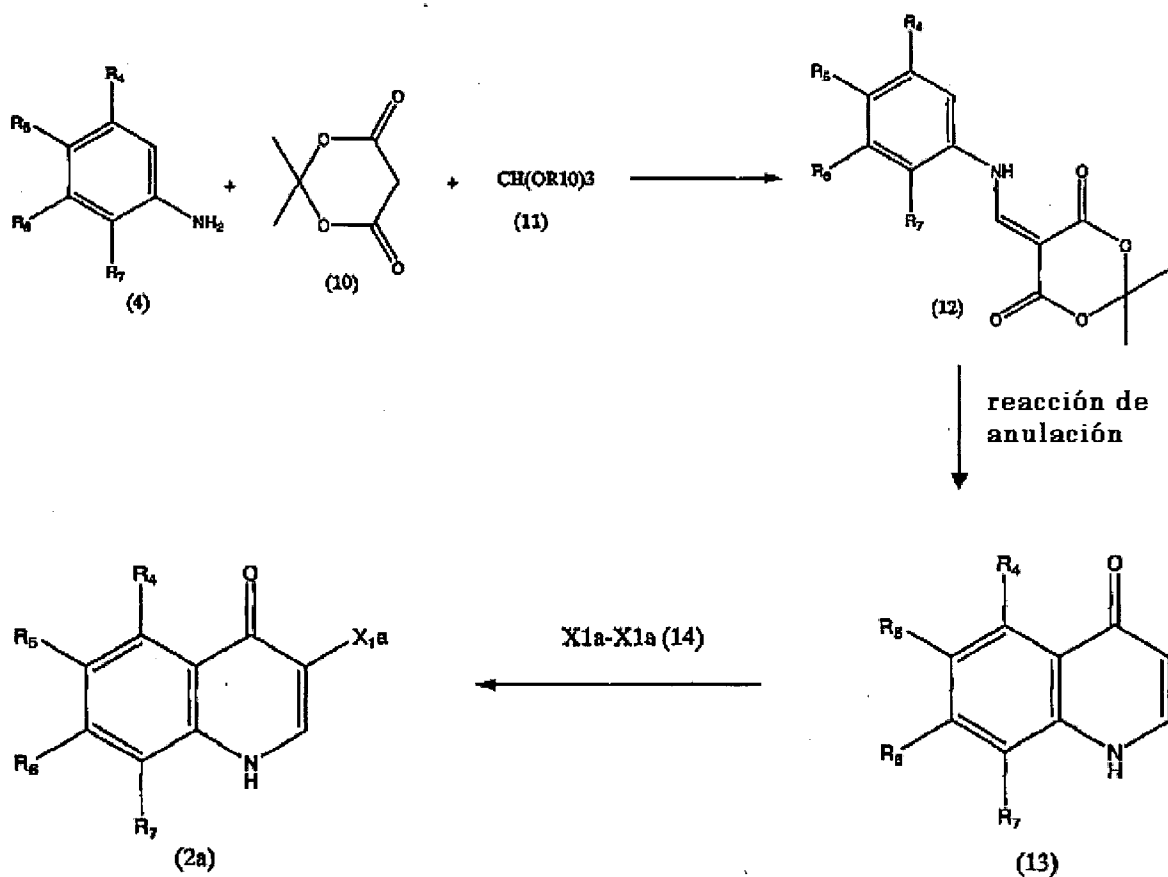
5

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.

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.

El compuesto representado por la Fórmula General (12) se puede producir
10 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 alnalinotérreos (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.

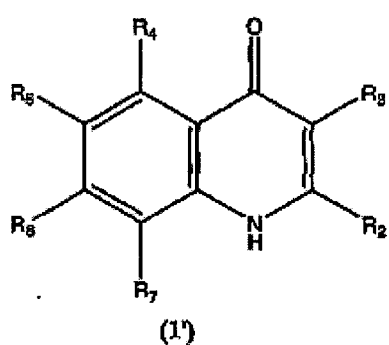
15

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

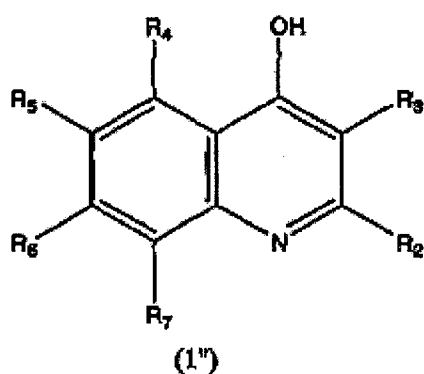
20

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



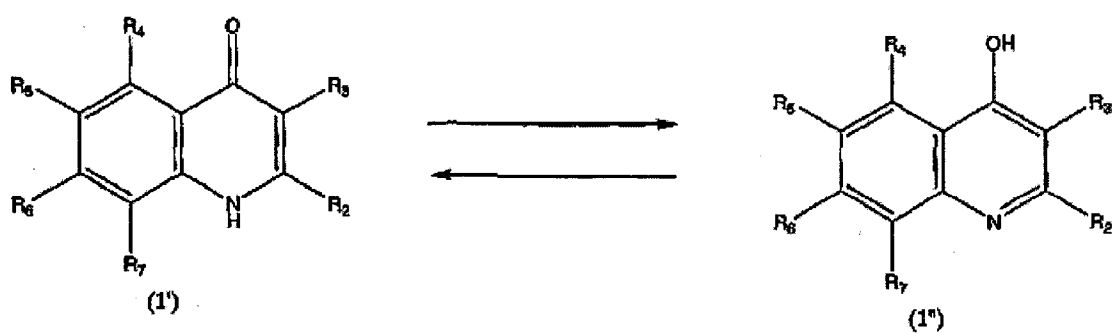
en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_7 son como se definió anteriormente, el
 5 compuesto del tautómero se puede representar por la Fórmula (1''),



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

10

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.



15

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.

Paras 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.

25

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, siringomielia, siringobulbia, malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Stiffman, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad y apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, 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, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barre, etc.).

15

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, atrofía 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

25

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, 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:

25

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, $J=3.1\text{ Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$)

10 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 (CDCl_3) dppm:

0.36-0.41 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 1.22-1.28 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J=6.8$ 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 (CDCl_3) 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 (CDCl_3) 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, $J=4.4$ 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 (CDCl_3) 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-Ciclobutilmetoxi-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)tetrahydrofurano

 ^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 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 rjojo 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 (CDCl_3) 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)

20

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

25

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 (CDCl_3) 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 (CDCl_3) 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 $\rightarrow$ 4: 1 $\rightarrow$ 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 (CDCl_3) 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
10 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]-
15 1,3,3-trimetilurea amarilla pálida aceitosa (rendimiento: 40%).

^1H -RMN (CDCl_3) 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)

20

Ejemplo de Referencia 24

5-Fluoro-2-propoxianilina

25 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 (CDCl_3) 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)

10 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

15

5-Fluoro-2-isopropoxianilina

^1H -RMN (CDCl_3) 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)

20

Ejemplo de Referencia 26

2-Etoxi-5-fluoroanilina

^1H -RMN (CDCl_3) dppm:

25 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-diamina

- 25 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-
25 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) (3.91 g, 20.4 mmol) a una solución 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

(9)

(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.

10

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)

20

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)

25

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 recrystaliza 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 recristaliza 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%).

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)
- 15

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
- 25

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
5 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- d_6) 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)

10

Ejemplo de Referencia 65

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

15 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
20 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
25 columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1 $\rightarrow$ 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'-
15 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 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 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 (CDCl_3) dppm:

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
15 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
20 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-d₆) 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:

- 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)
- 15

Ejemplo 6

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

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

25

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 $\rightarrow$ 30: 1 $\rightarrow$ 20: 1). El producto purificado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se recrystaliza 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- d_6) dppm:

10 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

20 5-Fluoro-3-(2-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión 193-195° C ^1H -RMN (CDCl_3) 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 (CDCl_3) 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 (CDCl_3) 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 ($\text{DMSO}-d_6$) 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-A-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 (2H, 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 recristaliza 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:

228

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 recrystaliza 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,
15 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)

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,
25 J=6.3 Hz), 6.87-6.91 (4H, m), 6.94-6.95 (1H, m), 7.73 (1H, s), 11.18 (1H, brs)

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-d₆) 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-d₆) 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-d₆) 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 (DMSOd₆) 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,

10 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 → 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-d_6) 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
20 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 recrystaliza 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
25 blanca en polvo (rendimiento: 90%).

Punto de fusión 251-253° C

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

10

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-
15 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
20 cromatografía de 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 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

25 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%).

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)

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

10 Evaluación de mejora de disfunción mitocondrial utilizando estirpes celulares de 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 $3-6 \times 10^4$ 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						

ISS.

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

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

10

15

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
15 equipo de ácido bicinconínico para ensayo de proteína (proporcionado por Pierce 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

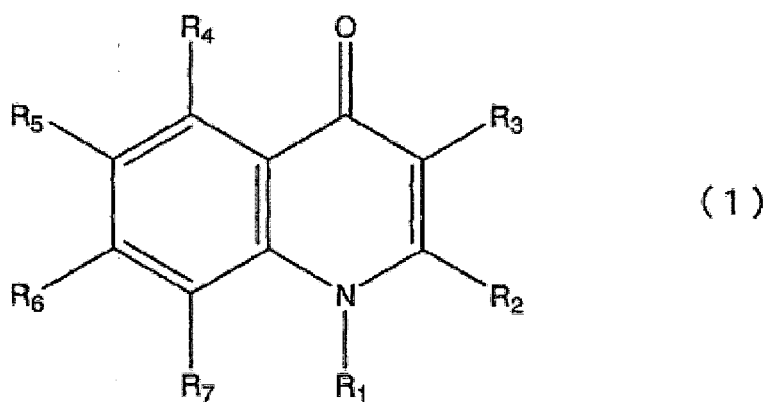
se analiza utilizando un densitómetro (un producto de Bio-rad Laboratories Inc.) para obtener el valor TH relativo a Na^+/K^+ -ATPasa y el valor DAT relativo a actina.

El cuerpo estriado derecho, el peso de tejido del cual se mide 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 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 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.).

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 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

REIVINDICACIONES

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



o una sal del mismo,

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;

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 :

(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 cicloalquilo C₃₋₈,

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

(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

(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 hidroxil, y
- (8) átomos de halógeno;

10

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
15 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
20 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
25 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, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y síndrome de Guillain-Barre.

10

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, 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, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármaco,

15

20

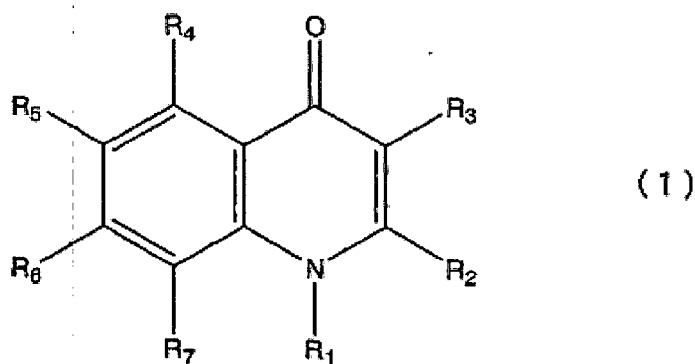
25

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.

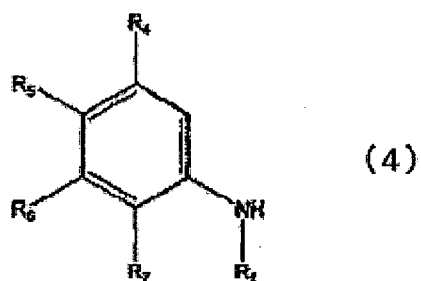
9. Uso de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 como un fármaco.

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.

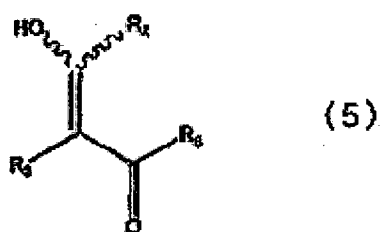
11. Un proceso para producir un compuesto de quinolona de Fórmula General (1)



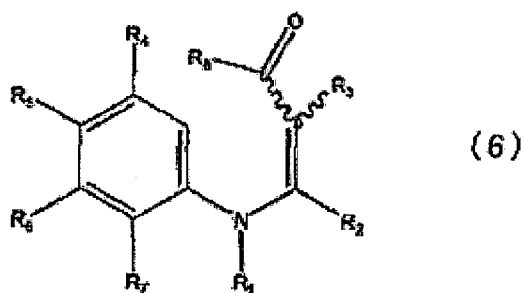
o una sal del mismo, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General (4)



en donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 1, con un compuesto representado por la Fórmula General (5)



en donde R_2 y R_3 se definen cada uno anteriormente en la reivindicación 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 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 R_1 representa un átomo de hidrógeno, etc.; R_2 representa un átomo de hidrógeno, etc.; R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, etc.; R_4 representa un átomo de halógeno; R_5 representa un átomo
10 de hidrógeno o átomo de halógeno; R_6 representa un átomo de hidrógeno; y R_7 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2008/060804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D407/04 C07D409/04 C07D215/233

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JUNG, YOUNG SIK ET AL: "Synthesis of quinolinone derivatives as antibiotics and NMDA receptor antagonists and their use for prevention and treatment of neurodegenerative disease including apoplexy, Parkinson's disease and dementia, aging, cancer, diabetes and epilepsy" XP002495299 retrieved from STN Database accession no. 2006:962308 abstract & KR 2005 104 957 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY, S. KOREA) 3 November 2005 (2005-11-03)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2008

Date of mailing of the international search report

29/10/2008

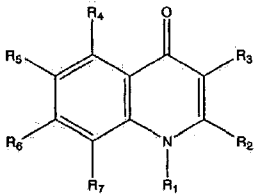
Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040.
 Fax: (+31-70) 340-3016

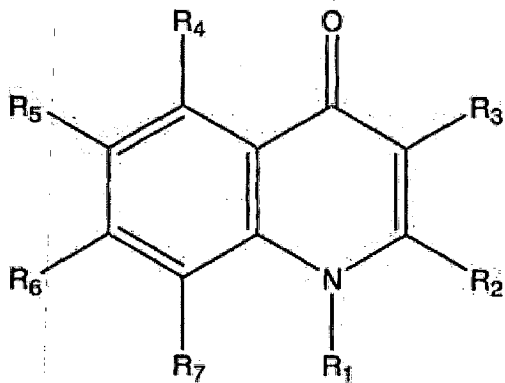
Authorized officer

Bader, Karl Günther

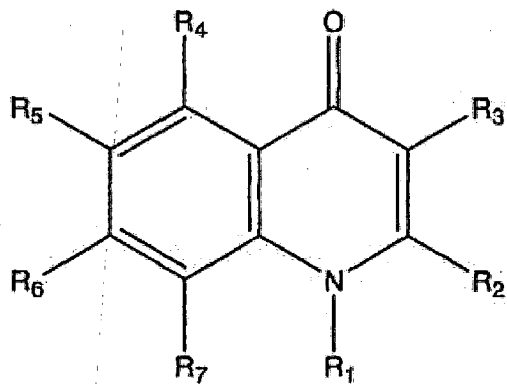
269



(1)



(1)



(1)

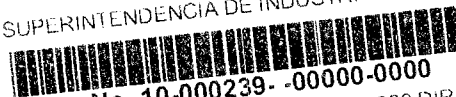
273

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,927
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239-00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53
Tra. 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 276

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

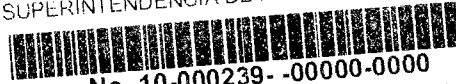
Cojo: 14055-841-005-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,956
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
TOTAL :			\$ 111,000.00

SDN: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010 : 14055-841-005-0

274
275

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,983
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 9 a 12 CUATRENIO	420,000.00

	TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020 : 14055 - 841 - 005 - 0

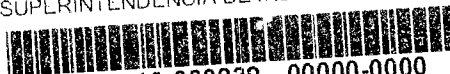
275
276

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 93,929
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :			\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020: 14055 - 841 - 005 - 0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 96,150
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25.000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

CULO : 19055-841-005-0.



No. 10-000239- -00000-0000

Fecha: 2010-01-04 16:19:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. , LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	10 239
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/060804
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2153

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

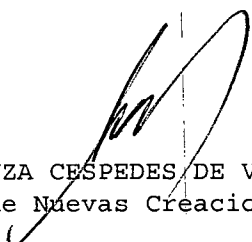
Continúa en la página siguiente...



280

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación No.: 10 239


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

19 FEB. 2010

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia