Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-117653

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE PIRRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

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

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

CAVELIER
ABOGADOS

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-117653- -00007-0000
Fecha: 2013-01-25 16:35:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 1290

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **10.117.653**
Asunto : Solicitud de patente: **DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO**
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Fecha de Solicitud : 23 de septiembre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mí condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **19677** notificado por fijación en lista del 30 de octubre de 2012.

2. Mediante oficio No. **19677** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 <u>Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso</u>

La reivindicación 15 define el agente farmacéutico en términos de su uso.

2.2 <u>De la solicitud de patente</u>

2.2.1 Título

No es claro a que se refiere el solicitante con "actitud" en el título de la solicitud.

CAVELIER
ABOGADOS

2.2.2 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Las reivindicaciones 1-6 carecen de concisión porque las definiciones de A, B, X, R^2, R^3.R^{AA1}, R^{AA2}, R^4, R^{A1}, y R^{A2} nombran que son opcionalmente sustituidos, sin definir cuáles los posibles sustituyentes.
- Las reivindicaciones 7-11 se encuentran como independientes, sin embargo, éstas no se refieren a materia diferente de la reclamada en la reivindicación 1.
- Las reivindicaciones 12 y 13 se refieren a un profármaco del compuesto de la solicitud, sin definirlo por sus características esenciales, y no se encuentra soporte descriptivo de ningún profármaco.
- Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras respecto al agente farmacéutico al que se refieren, éstas no se encuentran definidas por sus características técnicas y no permiten diferenciarlas del estado de la técnica.

2.2.3 Unidad de invención

El Examinador reconoce 2 grupos inventivos:

Grupo I: Compuestos de fórmula (I''')
Grupo II: Compuestos de fórmula (I'')

2.3 Análisis de patentabilidad

2.3.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: US 5,360,799. El Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 8 y 12 a 14 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento mencionado.

CAVELIER
ABOGADOS

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

Modificación de una solicitud en trámite

3.1. De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar

3.1.1. Un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.Específicamente, se ha limitado la materia a las antiguas reivindicaciones 9, 10 y 11. Así entonces, consideramos que las limitaciones efectuadas son suficientes para aclarar la materia reivindicada de manera fácilmente comprensible y las mismas deben tenerse por sustentadas en la descripción, de acuerdo con el conocimiento de una persona medianamente versada en la materia. Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente el objeto de la invención.

3.1.2 Nos permitimos proponer un nuevo título buscando superar la objeción planteada por el examinador. Dicho título es:
"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO".

3.1.3 Se ha modificado el capítulo descriptivo en la página 113 línea 8, ya que por un error tipográfico aparece la frase "...un agente de integración rápida sublingual..." donde debería decir "...un agente de desintegración rápida sublingual...".

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones hechas. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta estos nuevos documentos para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 De acuerdo con el artículo 36 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el solicitante podrá en cualquier momento del trámite dividir su solicitud en dos o más solicitudes fraccionarias. En consecuencia, nos permitimos presentar junto con el presente memorial una solicitud divisional donde su capítulo reivindicatorio está conformado por 3 reivindicaciones.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. **19677.**

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **19677**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mí representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. De la misma manera, en el evento que como consecuencia del nuevo análisis de patentabilidad sobre el pliego reivindicatorio modificado, el Examinador llegue a la conclusión que solamente algunas de las reivindicaciones son patentables, respetuosamente solicitamos que se proceda al otorgamiento parcial del privilegio.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo modificado.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- Tasa por concepto de presentación de solicitud divisional.
- Formulario de la solicitud divisional.
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional.
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 3 reivindicaciones.

CAVELIER
ABOGADOS

- Poder otorgado por la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** a mi favor.

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-061-8
AGG COLO-14656-0841-102-0
DGA\DGA\ID-234717\WPC14656
No. M-2013-234717\DGA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

- ☐ **Error material**
- ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.117.653

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.
Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☒ **Modificación al capítulo descriptivo.**
Presento nuevo capitulo descriptivo , el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☒ **Modificación al Titulo.**
Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo titulo de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **"“DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO”**

5. Anexos

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DGA\NCA\WPC14656\ID-234834

9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **10.117.653** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-004099 **Fecha :** 2013/01/16

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000.
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DGA\NCA\WPC14656\ID-234835

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.117.653.** La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 19677 notificado por fijación en lista del 30 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 23 de septiembre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 26 de febrero y 01 de octubre de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.117.653.**

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un derivado heterocíclico fusionado y su uso de lo mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una fuerte actividad de inhibición de Smo y es útil para la profilaxis o el tratamiento de cáncer y similares, y su uso de lo mismo.

Antecedentes de la Invención

El estudio de la morfogénesis durante la etapa de desarrollo se ha basado en la selección sistemática de variante usando Drosófila. El gen Hedgehog (hh) se encontró como uno de los genes que producen anormalidad morfológica del embrión de Drosófila debido a su mutación de lo mismo. El producto génico Hedgehog (Hh) es una proteína *sec*retoria, que se produce como un precursor de aproximadamente 45 kDa y luego se divide, debido a su autolisis, en un dominio lateral N-terminal de 20 kDa, que es un principio activo principal y un dominio lateral C-terminal de 25 kDa. El dominio lateral N-terminal de 20 kDa, que es un principio activo principal, se modifica mediante de ácidos grasos en la N-terminal y el colesterol en la C-terminal de la misma. El sistema de transducción de señal de Hedgehog se forma a través del grupo de proteínas descrito con anterioridad. El receptor Hh tiene Parche (Patched (Ptch)), que es una proteína del tipo de doce transmembranas. Ptch actúa sobre Smoothened (Smo), que es una proteína del tipo de siete transmembranas, y suprime la función de Smo en ausencia de Hh. Cuando Hh se une al receptor Ptch, la supresión de Smo se libera y se activa Smo. La señal producida por la activación de Smo activa el factor de transcripción Ci, que regula la expresión del grupo génico involucrado en la morfogénesis (documento no patente 1).

Una vía correspondiente al sistema de transducción de señal Drosófila Hedgehog se ha confirmado también en mamíferos. En el humano, por ejemplo, se conocen tres tipos de productos génicos, hedgehog sónico (Shh), hedgehog hindú (Ihh) y hedgehog del desierto (Dhh), que corresponden a Drosófila Hh, y sufren modificación post-traducción como en Drosófila Hh (documento no patente 2). En el Shh humano, se divide un principio activo de 19 kDa a partir de una proteína precursora de 45 kDa por autolisis y se añaden ácido graso y colesterol a la N-terminal y C-terminal, respectivamente (documento no patente 3). Tal modificación se considera esencial para el mantenimiento de la actividad de Shh y, por ejemplo, se logró una actividad 40 veces potenciada por la incorporación de ácido palmítico a Shh humano recombinante de Escherichia coli libre de modificación N-terminal con ácido graso, y se logró una actividad potenciada 160 veces a través del agregado de ácido mirístico a este (documento no patente 4). Por otro lado, como un gen humano correspondiente a Drosófila Smo, se conoce el Smo humano, y como un gen humano que corresponde a Drosófila Ptch, se conocen 2 tipos de Ptch1 y Ptch2. Además, se considera que un factor de transcripción correspondiente a Drosófila Ci es Gli en los humanos, y se conocen 3 tipos de Gli1, Gli2 y Gli3 (documento no patente 5). Shh/Ihh/Dhh se unen cada uno a Ptch1 y activan Smo inhibiendo el enlace entre Ptch1 y Smo. Shh/Ihh/Dhh también se unen a Ptch2, Hip1, Gas1 y Cdo/boc, además de Ptch1, y regulan la activación de Smo. Una señal de transducción de Smo induce la localización nuclear de Gli1 y Gli2, y activa la transcripción de Gli1 (documento no patente 6).

La señal de Hedgehog está involucrada en la morfogénesis en las etapas del desarrollo también en los mamíferos. En el humano, por ejemplo, los pacientes con Holoprosencefalia, que es

una anormalidad congénita del desarrollo, mostraron mutación en Shh (documento no patente 7). Más aun, se confirmó que un compuesto natural Ciclopamina derivado del eléboro blanco conocido como un compuesto que induce Ciclopia en las ovejas (documento no patente 8) inhibe Smo como su mecanismo de acción de lo mismo (documento no patente 9). Además, se preparó un ratón con knock-out de Shh, y se encontró que su fenotipo incluye Ciclopia, malformación de extremidades (documento no patente 10), y malformación de la placa neural (documento no patente 11).

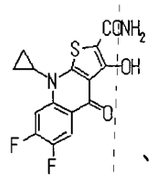
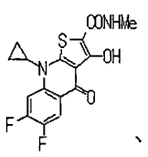
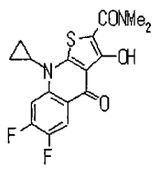
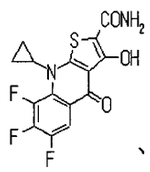
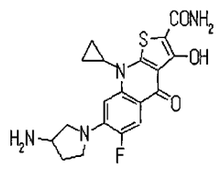
La señal de Hedgehog es en forma inherente una señal de desarrollo, que se promueve en tejidos tumorales y funciona como una señal de supervivencia y crecimiento de células cancerosas. Se considera que la señal de Hedgehog funciona para el crecimiento y supervivencia de células cancerosas en un modo autócrino, o funcionan entre las células cancerosas y células intersticiales cancerosas en un modo parácrino, en tejidos tumorales (documento no patente 12). En un modo autócrino, funciona para el crecimiento y mantenimiento de células cancerosas, a través de la activación por Gli-1, por medio de un control del ciclo celular anormal debido al aumento de la expresión de Ciclina D y reducción de la expresión de p21, la promoción de la señal de proliferación por activación de la vía de EGFR y similares. Por otro lado, en un modo parácrino, dado que Shh expresado en células cancerosas actúan sobre Smo en las células intersticiales cancerosas, factores de crecimiento tales como la insulina-como factor de crecimiento factor-1, el crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y similares se transmiten intersticial de las células cancerosas a las células cancerosas, y la función para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas.

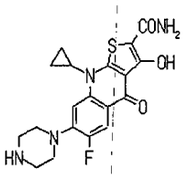
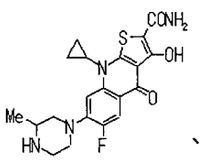
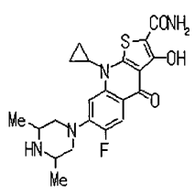
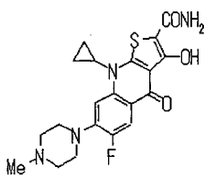
También se considera que la promoción de VEGF, la vía de PDGF y similares por Gli-1 promueve la angiogénesis tumoral (documento no patente 13). Respecto del mecanismo de promoción de la señal de Hedgehog, un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a la mutación de Ptch1 y un cáncer que se promueve por sobre-expresión de Shh, que es uno de los ligandos, se han informado (documento no patente 14). Como cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a mutación, se conocen el cáncer de células basales y meduloblastoma, y la mutación de Ptch1 observada en estos cánceres activa la señal de Hedgehog en un modo independiente del ligando (documento no patente 15). Como un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve por sobre-expresión de Shh, se han informado el cáncer pancreático (documento no patente 16) y similares. En un ratón transgénico en el cual Shh se expresa en forma forzada en el páncreas, la señal de Hedgehog se sugiere como involucrada no sólo en el crecimiento y mantenimiento del cáncer, sino también en el proceso carcinogénico, dado que se encontró una lesión símilar PanIN en las etapas iniciales del progreso del cáncer en el páncreas (documento no patente 17). Además, la señal de Hedgehog se considera que funciona para el crecimiento y la supervivencia de células madre con cáncer, y cumple una función importante en la metástasis o recurrencia post-operatoria de tumores y similares (documento no patente 18).

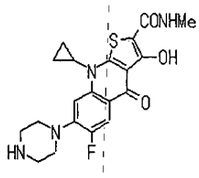
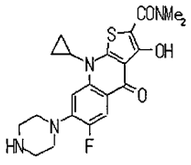
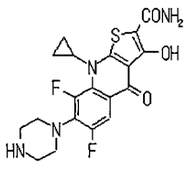
Como inhibidor de la señal de Hedgehog, se conocen los siguientes. Ciclopamina, que es un compuesto inhibidor de Smo natural, se ha informado y muestra un efecto supresor del crecimiento de tumores en glioma (documento no patente 19) y similares. Como compuesto sintético de bajo peso molecular que inhibe Smo, se han informado CUR-61414 (documento no patente

20) y SANT-1, 2, 3, 4 (documento no patente 21). Con respecto al anticuerpo inhibidor de señal de Hedgehog se ha informado que la administración de un anticuerpo anti-Shh para el ratón lampiño con cáncer trasplantado con la línea celular de cáncer colorrectal HT-29 produjo regresión del cáncer (documento de patente 1).

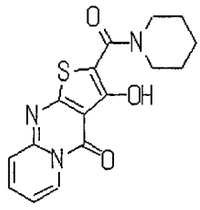
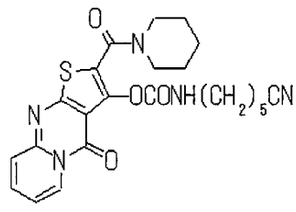
Como compuesto similar al compuesto descrito en la presente especificación, el documento de patente 2 describe los siguientes compuestos que tienen actividad antibacteriana.


、

、

、

、



、

、

、



、

、


Como un compuesto que tiene actividad antibacteriana, el documento de patente 3 describe los siguientes compuestos.


、


documento de patente 1: WO2004/020599

documento de patente 2: JP-A-3-223289

documento de patente 3: WO93/13664

documento no patente 1: Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 12, páginas 503-511 (2002)

documento no patente 2: Cell, vol. 103, páginas 371-374 (2000)

documento no patente 3: J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 14037-14045 (1998)

documento no patente 4: Biochemistry, vol. 40, páginas 4359-4371 (2001)

documento no patente 5: Nature Rev. Cancer, vol. 2, páginas 361-372 (2002)

documento no patente 6: Curr. Opin. Cell Biol., vol. 19, páginas 159-165 (2007)

documento no patente 7: Nat. Genet., vol. 14, páginas 357-360 (1996)

documento no patente 8: Am. J. Vet. Res., vol. 24, páginas 1164-1175 (1963)

documento no patente 9: Development, vol. 125, páginas 3553-3562 (1998)

documento no patente 10: Nature, vol. 383, páginas 407-413 (1996)

documento no patente 11: Cell, vol. 111, páginas 63-75 (2002)

documento no patente 12: Nat. Rev. Drug Discov., vol. 5, páginas 1026-1033 (2006)

documento no patente 13: Clin Cancer Res., vol. 12, páginas 5924-5928 (2006)

documento no patente 14: Nature Rev. Cancer, vol. 3, páginas 903-911 (2003)

documento no patente 15: Am. J. Med. Gen., vol. 123A, páginas 5-28 (2003)

documento no patente 16: Nature, vol. 425, páginas 846-851 (2003)

documento no patente 17: Nature, vol. 425, páginas 851-856 (2003)

documento no patente 18: Trends Cell Biol., vol. 17, páginas

438-227 (2007)

documento no patente 19: Development, vol. 128, páginas 5201-5212 (2001)

documento no patente 20: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 100, páginas 4616-4621 (2003)

documento no patente 21: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 99, páginas 14071-14076 (2002)

Descripción de la invención

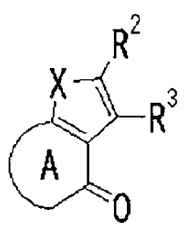
Problemas que se resolverán mediante la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Smo superior, baja toxicidad y es suficientemente satisfactorio como un producto farmacéutico.

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento para resolver los problemas mencionados con anterioridad y encontraron que un compuesto representado por la siguiente fórmula y una sal de lo mismo de lo mismo tiene actividad inhibidora de Smo superior, que produjo la compleción de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula



(I)

en donde

el anillo A es un anillo que tiene de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituidos, donde opcionalmente sustituidos están enlazados entre sí para formar un anillo;

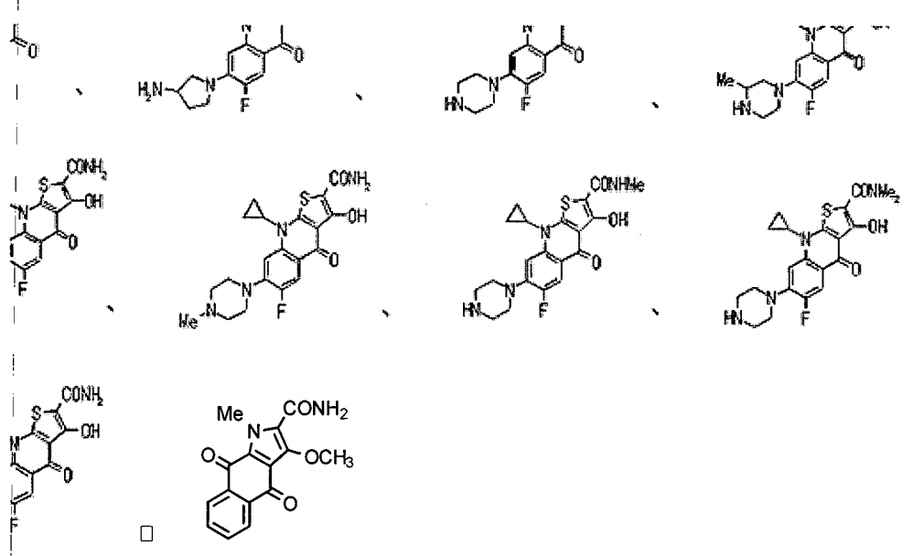
X es O, S o NR^1 (R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo

hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido);

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido; y

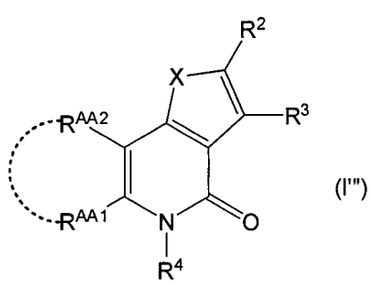
R^3 es hidroxi que esta opcionalmente sustituido,

excepto los siguientes compuestos;



(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I)) o una sal de lo mismo de lo mismo.

[2] El compuesto del punto antes mencionado [1], que está representado por la fórmula



(I'")

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

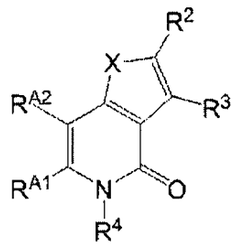
R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo

de hidrógeno o un sustituyente, o R^{AA1} y R^{AA2} están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I"')).

[3] El compuesto del punto antes mencionado [2], el cual es representado por la fórmula



(I")

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I")).

[4] El compuesto del punto antes mencionado [3], en donde X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

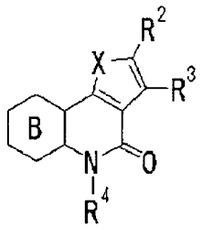
R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido,

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido.

[5] El compuesto del punto antes mencionado [1], que está representado por la fórmula



(I')

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I')).

[6] El compuesto del punto antes mencionado [5], en donde el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido,

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido.

[7] N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[8] N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida o una sal de lo mismo.

[9] 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[10] N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[11] 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[12] Un profármaco del compuesto del punto antes mencionado [1].

[13] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos.

[14] El agente farmacéutico del punto antes mencionado [13], que es un inhibidor de Smo.

[15] El agente farmacéutico del punto antes mencionado [13], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

[16] Un método de inhibición de Smo en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para el mamífero.

[17] Un método para prevenir o tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para el mamífero.

[18] El uso del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para la producción de un inhibidor de Smo.

[19] El uso del compuesto del punto antes mencionado [1] o

uno de sus profármacos para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

En la presente especificación, el compuesto (I) comprende el compuesto (I'), el compuesto (I") y el compuesto (I"').

(Efecto de la invención)

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción inhibidora de Smo, puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, un inhibidor del crecimiento del cáncer y un agente supresor de metástasis del cáncer.

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica en detalle con lo siguiente.

En el compuesto (I), X es O, S o NR^1 (R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido).

Ejemplos del "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen alquilo que esta opcionalmente sustituido, alquenilo que esta opcionalmente sustituido, alquinilo que esta opcionalmente sustituido, cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido, arilo que esta opcionalmente sustituido y similares.

Ejemplos de "alquilo" del antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir siguiente "grupo constituyente A" y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles:

(grupo sustituyente A)

(1) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, cloro, e bromo, átomo de yodo),

(2) ciano,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo),

(2') amino,

(3') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino),

(4') hidroxi,

(5') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi), y

(6') grupo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilo, benzodioxolilo),

(4) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, vinilo, alilo),

(5) alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propargilo),

(6) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(7) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(b) hidroxi,

(c) ciano,

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1') hidroxi,

(2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino),

(5') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(6') alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(9) arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, naftoilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(10) carbamoilo,

(11) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(12) di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),

(13) arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),

(14) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, 4-tiomorfolinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo),

(15) carboxilo,

(16) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo),

(17) ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(18) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(19) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino),

(20) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(21) alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(22) di-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, di-(acetil)amino, di-(etilcarbonil)amino, di-(propilcarbonil)amino),

(23) alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),

(24) N-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino, N-acetil-N-etilamino),

(25) ureido,

(26) alquilo-ureido de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilureido, etilureido),

(27) hidroxi,

(28) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(29) ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(30) grupo heterocíclico (por ejemplo, grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros tales como 1-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-thiazolilo, 4-pirimidinilo y similares; grupo heterocíclico no aromático de 3 u 8 miembros tales como 3-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo y similares; un grupo obtenido por fusión de grupo heterocíclico no aromático tales como 1,3-benzodioxol-5-ilo y similares y un anillo de

benceno) que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), y

(b) hidroxi,

(2') hidroxi,

(3') oxo,

(4') ciano,

(5') carbamoilo,

(6') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(7') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(8') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(9') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(31) oxo,

(32) tioxo,

(33) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(34) heterociclil-carbonil (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo).

Ejemplos de "alquenilo" del antes mencionado "alquenilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, vinilo, alilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente del antes mencionado "alquenilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Ejemplos de "alquinilo" del antes mencionado "alquinilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propargilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "alquinilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Ejemplos de "cicloalquilo" del antes mencionado "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes

pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Más aun, el "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" puede ser un grupo obtenido por fusión de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un anillo de benceno (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo).

Ejemplos de "arilo" del antes mencionado "arilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "arilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado (excepto oxo y tioxo),

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de el grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

X es preferiblemente O, S o $NR^{1'}$ ($R^{1'}$ es alquilo que esta opcionalmente sustituido), y particularmente preferiblemente O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente, N(metilo)).

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido. Ejemplos de "carbamoilo que esta opcionalmente sustituido" para R^2 incluyen

(1) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido",

(2) carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido

y similares.

Ejemplos del antes mencionado "grupo hidrocarburo que

esta opcionalmente sustituido" incluyen aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1.

Ejemplos del "grupo heterocíclico" del antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido", y el "grupo heterocíclico" mencionado como ejemplo del sustituyente que el antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" puede tener y similares incluyen grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (grupo heterocíclico alifático), cada uno contiene, como átomo constituyente del sistema anular (átomo del anillo), se usan 1 a 3 clases (preferiblemente 1 ó 2 clases) de por lo menos uno (preferiblemente 1 a 4, con mayor preferencia 1 ó 2) heteroátomos seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de azufre (el átomo de azufre puede oxidarse) y átomo de nitrógeno, y un grupo que tiene un enlace en el átomo de carbono y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen

(1) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y

(2) grupo heterocíclico aromático policíclico condensado de 8 a 12 miembros tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo,

carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo y similares,

y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen

(1) grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (preferiblemente saturado) (grupo heterocíclico alifático) tales como oxiranilo, azepanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares,

(2) grupo heterocíclico no aromático en donde el enlace doble en el antes mencionado grupo heterocíclico aromático monocíclico o grupo heterocíclico policíclico condensado aromático está parcial o totalmente saturado, tales como 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y similares, y

(3) un grupo en donde el grupo heterocíclico no aromático tales como benzodioxolilo y similares y el anillo de benceno están saturados y similares.

Ejemplos del "sustituyente" del antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido" incluyen

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes

mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Como carbamoilo cíclico del "carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido", se usa carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros, y ejemplos de éstos incluyen pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, tiomorfolin-4-ilcarbonilo, homopiperazin-1-ilcarbonil y similares.

Ejemplos del "sustituyente" del "carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido" incluyen el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Además, los sustituyentes del carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros. En otras palabras, el anillo de 5 a 7 miembros y carbamoilo cíclico pueden formar un sistema anular fusionado. El sistema anular fusionado incluye un sistema anular fusionado espiro.

Ejemplos de anillo de 5 a 7 miembros incluyen

(1) anillo homocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) heterociclo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, piran, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxol). Entre estos, se prefieren anillo ciclohexano, anillo de benceno y anillo de 1,3-dioxol.

Como R^2,

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 ó 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(7') hidroxi,

(8') di-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-carbamoilo,

(9') de 5 a 7 miembros carbamoilo cíclico,

(10') grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono e hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) alcoxi de 1 a 6

átomos de carbono,

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de hidroxi y alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y

(4) grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 a 4 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene

opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(9') heterociclil-carbonilo, y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) grupo heterocíclico,

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino,

(4) grupo heterocíclico,

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y

(7) oxo, o

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros

son los preferidos.

R^3 es hidroxi que esta opcionalmente sustituido. Como el "sustituyente" del "hidroxi que esta opcionalmente sustituido" para R^3, el antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1, el antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido" y similares pueden mencionarse.

Como R^3, hidroxi que tiene opcionalmente alquilo que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente,

hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de halógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o

(4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico

se prefiere más, e

hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de halógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o

(4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico

se prefiere aun más.

El anillo A es un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el anillo "de 5 a 7 miembros" del anillo "de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para

el anillo A,

(1) anillo homocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) heterociclo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, piran, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxol)

pueden mencionarse.

Ejemplos del "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Además, respecto del "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A puede tener, dos sustituyentes están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo. Como el anillo formado por tales "sustituyentes" unidos entre sí,

(1) homocíclico de 5 a 7 miembros anillo (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) de 5 a 7 miembros heterociclo (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-

dioxol)

pueden mencionarse.

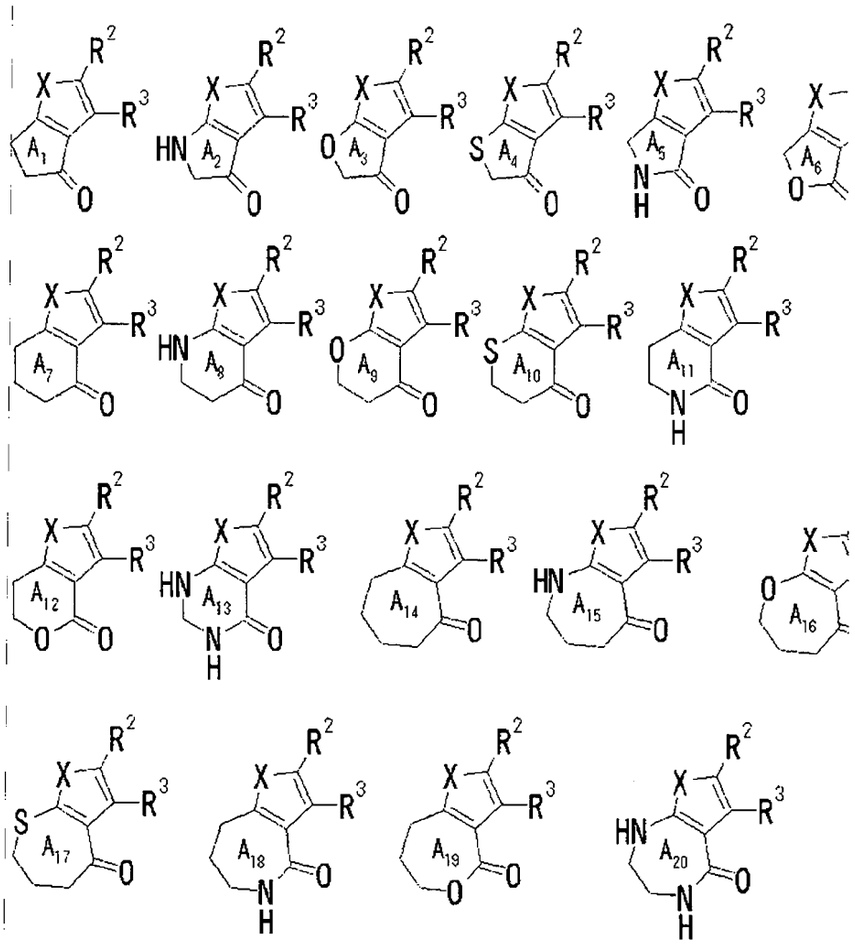
El anillo formado por los sustituyentes del anillo A, que están unidos entre sí, puede tener sustituyente(s) y algunos ejemplos del sustituyente incluyen

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

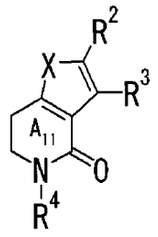
El Compuesto (I) en forma específica tiene una estructura representada por la siguiente fórmula.



en donde el anillo A_1 - el anillo A_{20} opcionalmente en forma adicional tienen sustituyente(s), los sustituyentes están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo, $-CH_2-CH_2-$ parte constituyente del anillo en el anillo A_1, el anillo A_7, el anillo A_8, el anillo A_9, el anillo A_{10}, el anillo A_{11}, el anillo A_{12}, el anillo A_{14}, el anillo A_{15}, el anillo A_{16}, el anillo A_{17}, el anillo A_{18}, el anillo A_{19} y el anillo A_{20} se convierte opcionalmente en -CH=CH-, $-NH-CH_2-$ parte constituyente del anillo en el anillo A_2, el anillo A_5, el anillo A_8, el anillo A_{11}, el anillo A_{13}, el anillo A_{15}, el anillo A_{18} y el anillo A_{20} se convierte opcionalmente en -N=CH-, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

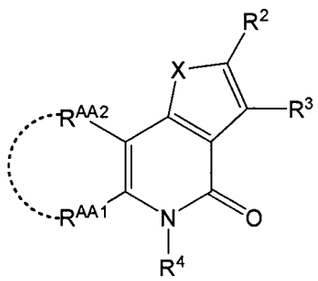
Como el sustituyente que el anillo A_1 - el anillo A_{20} puede tener, aquellos similares al "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A puede tener pueden mencionarse.

Como compuesto (I), un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, es preferible.

De los compuestos antes mencionados, el compuesto (I"') representado por la fórmula



(I"')

en donde X, R^2 y R^3 son como se les definió con

anterioridad, R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R^{AA1} y R^{AA2} están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, es preferible.

El Compuesto (I"') se explica en detalle a continuación.

X, R^2 y R^3 son como se les definió con anterioridad.

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido. Como el "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^4, aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1 pueden mencionarse.

Como R^4, un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente. Particularmente,

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(7') grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3

átomos de halógeno,

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno

y similares son preferibles.

(1) R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Como el sustituyente, aquellos similares al antes mencionado sustituyente para el anillo A pueden mencionarse.

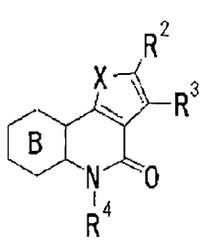
Como R^{AA1}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

Como R^{AA2}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

En forma alternativa,

(2) R^{AA1} y R^{AA2} estan unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido", aquellos similares al antes mencionado "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A pueden mencionarse. El anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente tiene un modo susceptible de sustitución de sustituyentes en posiciones que pueden sustituirse.

En una modalidad, el compuesto (I') representado por la fórmula



(I')

en donde X, R^2 y R^3 son como se les definió con anterioridad, el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, en donde R^{AA1} y R^{AA2} están unidos entre sí para formar un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, es preferible de entre los compuestos antes mencionados (I"').

El Compuesto (I') se explica en detalle a continuación.

X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad.

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^2 incluyen

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo,

AS

1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), o

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi) y hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo),

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino

46

(por ejemplo, metilo carbonilamino) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo),

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

47

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por

ejemplo, átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo),

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonil (por ejemplo, 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo),

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(7) oxo, y

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con anillo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, anillo de ciclohexano, anillo de benceno, anillo 1,3-dioxol) (por ejemplo, 1-

piperidilcarbonilo).

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^3 incluyen hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)].

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^4 incluyen

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que tiene

opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo,

átomo de flúor).

El anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido",

(1) anillo homocíclico (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, benceno), y

(2) heterociclo (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano)

pueden mencionarse.

Ejemplos del sustituyente que el anillo B puede incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de el grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Como el anillo B, ciclohexeno anillo que esta opcionalmente sustituido, anillo de benceno que esta opcionalmente sustituido, o anillo de piridina que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente, y el anillo ciclohexeno, anillo de benceno que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), o anillo de piridina se prefiere más. Particularmente, anillo de benceno y el anillo de piridina son preferibles.

De los compuestos (I'), un compuesto en donde

el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido,

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido

es preferible.

Ejemplos específicos de compuesto preferible (I') incluyen los siguientes.

[Compuesto (I'-1)]

Compuesto (I') en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo,

2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi, o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi);

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es anillo de benceno.

[Compuesto (I'-2)]

Compuesto (I') en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un (a) hidroxi, o (b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por

ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es ciclohexeno anillo o anillo de benceno (particularmente, anillo de benceno).

[Compuesto (I'-3)]

Compuesto (I') en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), o

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi) y hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo),

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino (por ejemplo, metilcarbonilamino) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo),

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo),

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonil (por ejemplo, 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que tiene opcionalmente un grupo seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo,

benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo),

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(7) oxo, o

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-piperidilcarbonilo) fusionado con anillo de 5 a 7 miembros (por

ejemplo, anillo de ciclohexano, anillo de benceno, 1,3-dioxol anillo);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor); y

el anillo B es ciclohexeno anillo, anillo de benceno que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), o anillo de piridina (particularmente, anillo de benceno y anillo de piridina).

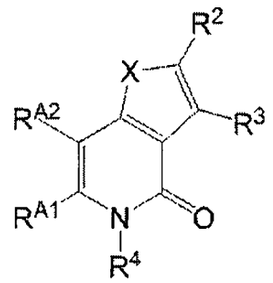
[Compuesto (I'-4)]

N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

o una sal de lo mismo.

En otra modalidad, del antes mencionado compuestos (I"'), un compuesto (I") representado por la fórmula



(I")

en donde X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad, y R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, es preferible.

En el siguiente, compuesto (I") se describe en detalle.

X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad.

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, e

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino).

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)].

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro) o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo).

R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Como el sustituyente, aquellos similares al sustituyente del antes mencionado el anillo A pueden mencionarse.

Como R^{A1}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

Como R^{A2}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6

átomos de carbono es preferible.

De los compuestos (I"), un compuesto en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido,

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo),

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido

es preferible.

Ejemplos específicos de compuesto (I") preferible incluyen los siguientes.

[Compuesto (I"-1)]

Compuesto (I") en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, e

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un grupo seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propil); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo).

[Compuesto (I"-2)]

Compuesto (I") en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-

piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo,

fenilo) que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro) o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propil); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo).

[Compuesto (I"-3)]

3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

o una sal de lo mismo.

Cuando el compuesto (I) es una sal, algunos ejemplos de tal sal incluyen sal de metal, amonio, con base orgánica, con ácido inorgánico, con ácido orgánico, con aminoácido alcalino o ácido y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sal de metal alcalino tales como sal de sodio, potasio y similares; sal de metal alcalino térreo tales como sal de calcio, magnesio, bario y similares; sal de aluminio y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y similar. Algunos ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, acético, trifluoroacético, ftálico, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, málico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con aminoácido alcalino incluyen una sal con arginina, lisina, onitina y similares, y algunos ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, glutámico y similares.

De estos, una sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, una sal inorgánica tales como sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, potasio etc.), sal de metal alcalino térreo (por ejemplo, sal de calcio, magnesio etc.) y similares, amonio etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional alcalino, por ejemplo, una sal con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y

similares, o una sal con ácido orgánico tales como ácido acético, ftálico, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y similares pueden mencionarse.

El método de producción del compuesto de la presente invención se describe a continuación.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, cuando se realiza reacción de alquilación, amidación (reacción de condensación), esterificación, reducción, aminación reductiva, aminación, halogenación, oxidación y similares, estas reacciones se realizan de acuerdo con métodos conocidos. Algunos ejemplos de tales métodos incluyen los métodos descritos en Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989), Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989) y similares. Las reacciones de protección y desprotección se realizan de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley y Sons, Inc. (1999) o un método análogo a éste.

Los solventes indicados en términos genéricos, que se usan en las siguientes reacciones se explican a continuación.

Ejemplos de "alcoholes" incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *terc*-butilo alcohol y similares.

Ejemplos de "éteres" incluyen dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxane, 1,2-dimetoxietane y similares.

Ejemplos de "ésteres" incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de *terc*-butilo y similares.

Ejemplos de "hidrocarburos" incluyen benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, pentano y similares.

Ejemplos de "amidas" incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-

dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares.

Ejemplos de "hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno y similares.

Ejemplos de "nitrilos" incluyen acetonitrile, propionitrilo y similares.

Ejemplos de "cetonas" incluyen acetona, 2-butanona y similares.

Ejemplos de "ácidos orgánicos" incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, trifluoroacético, metansulfónico y similares.

Ejemplos de "aminas aromáticas" incluyen piridina, 2,6-lutidina, quinolina y similares.

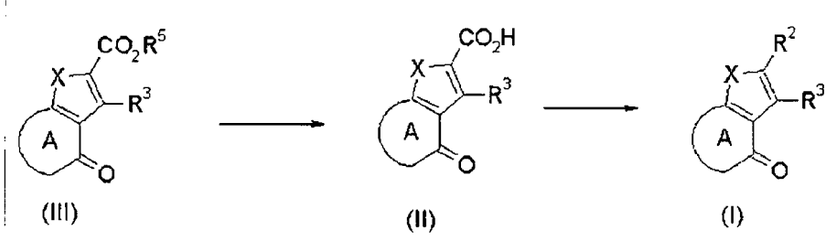
Ejemplos de "sulfóxidos" incluyen dimetil sulfóxido y similares.

En los presentes métodos de producción, los materiales del compuesto de inicio y una producción intermediaria pueden ser sales. Como tales sales, aquellos similares a las sales del compuesto (I) mencionado pueden ser mencionados.

El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, por [Método A] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método A]

El Compuesto (III) se hidroliza y el compuesto obtenido (II) se condensa con amina, por lo cual puede producirse el compuesto (I).



(III) (II) (I)

en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o bencilo, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono para R^5 incluyen metilo, etilo y similares, preferiblemente etil.

El Compuesto (III) puede producirse de acuerdo con los métodos de producción del compuesto (IIIa) y compuesto (IIIb) que se muestran a continuación.

El Compuesto (III) puede convertirse en compuesto (II) por hidrólisis en condiciones ácidas o alcalinas en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa. Particularmente, cuando R^5 es bencilo, puede usarse una reacción de hidrogenación catalítica en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

Como el ácido usado para hidrólisis, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares pueden mencionarse, y como la base, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares pueden mencionarse. La cantidad del mismo es generalmente 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (III).

Ejemplos de catalizador usado para la reacción de hidrogenación catalítica incluyen Níquel de Raney, óxido de platino, o paladio, rutenio, rodio, iridio y similares sobre carbón activado, sulfato de bario, carbonato de calcio y similares. La cantidad del mismo es generalmente 0.01 a 1 equivalentes en moles, preferiblemente 0.05 a 0.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (III).

Como la fuente de hidrógeno, se usa hidrógeno, ciclohexeno, hidrazina, formiato de amonio y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres, agua y similares, preferiblemente administrados para alcoholes, éteres y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad

pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

La reacción de condensación del compuesto (II) y amina puede realizarse en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa y uso, por ejemplo, un agente de condensación.

La amina que se usará en esta reacción puede condensarse con un grupo carboxi del compuesto (II) para formar un "carbamoilo que esta opcionalmente sustituido" para R^2. Tal amina puede ser una comercial, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

Ejemplos de agente de condensación incluyen carbodiimida (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCCD), carbodiimida soluble en agua (WSCD) y similares), éster de fosfato (por ejemplo, dietil cianofosfonato, dietil clorofosfonato, difenil fosforoazida y similares), reactivo BOP (hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP)), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol y similares, preferiblemente administrados para WSCD.

La cantidad de cada uno de la amina y agente de condensación que se usará es en general 1 a 10 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (II).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción

apropiada.

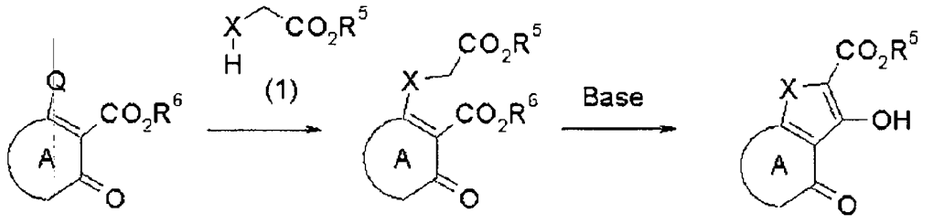
La temperatura de reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

En compuesto (III), compuesto (IIIa) en donde R^3 es hidroxi puede producirse, por ejemplo, [Método B] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método B]

Compuesto (V) se hace reaccionar con compuesto (1) y el compuesto obtenido (IV) se trata con una base para dar el compuesto (IIIa).



(V) (IV) (IIIa)

en donde Q es un grupo saliente, R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de grupo saliente para Q incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), opcionalmente alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), aril sulfoniloxi de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencensulfoniloxi, 4-toluensulfoniloxi), metil mercapto, metansulfonilo y similares, preferiblemente administrados para átomo de halógeno.

Ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono para R^6 incluyen metilo, etilo y similares.

Compuesto (V) puede producirse de acuerdo con los métodos de producción del compuesto (Va) y compuesto (Va-2) que se muestra a continuación.

La reacción del compuesto (V) y compuesto (1) puede realizarse en presencia de una base según se necesite y en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

El Compuesto (1) puede ser uno disponible en el mercado, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad del compuesto (1) que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (V). Algunos ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. La cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (V).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (IV) puede convertirse en compuesto (IIIa) uso una base en un solvente que no influye en la reacción de manera

adversa.

Ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IV).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

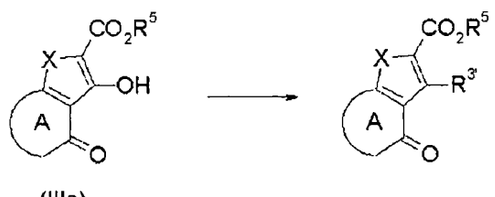
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (V) puede convertirse directamente en el compuesto (IIIa) sin aislar compuesto (IV).

En el compuesto (III), el compuesto (IIIb) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido puede producirse, por ejemplo, por [Método C] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método C]

El Compuesto (IIIa) se hace reaccionar con alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) y similares para dar el compuesto (IIIb).



(IIIa) (IIIb)

en donde $R^{3'}$ es alcoxi que esta opcionalmente sustituido, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

El "alcoxi que esta opcionalmente sustituido" para $R^{3'}$ significa "hidroxi sustituido por alquilo que esta opcionalmente sustituido" que comprende en el "hidroxi que esta opcionalmente sustituido" para R^3.

La reacción entre el compuesto (IIIa) y alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) y similares puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

El alquilo halogenado, éster de sulfato y éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) usado en esta reacción puede alquilar el grupo hidroxilo del compuesto (IIIa) para formar "alcoxi que esta opcionalmente sustituido" para $R^{3'}$. Tal alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de sulfato y éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) pueden ser comerciales, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad de alquilo halogenado y similares que se usará es en general 1 a 3 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IIIa). Algunos ejemplos de la base que se usará incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y similares, y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IIIa).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

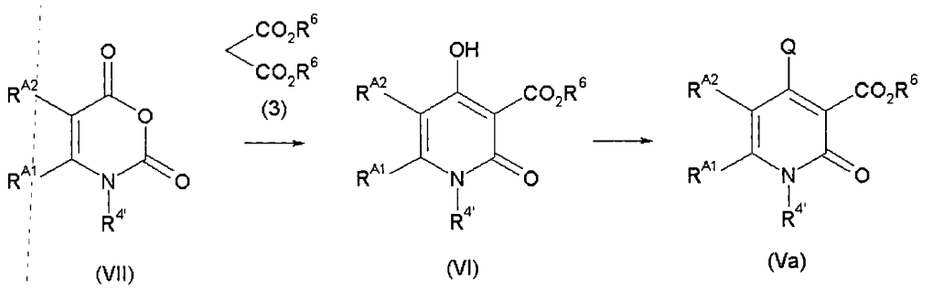
La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

De los compuestos (V), 2-oxonicotinate éster (Va) en donde el anillo A es anillo de piridina o anillo de piridina fusionado puede producirse, por ejemplo, por [Método D] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método D]

Compuesto (VII) se hace reaccionar con éster de malonato (3) y hidroxi del compuesto obtenido (VI) se convierte en un grupo saliente Q para dar el compuesto (Va).



(VII) (VI) (Va)

en donde $R^{4'}$ es grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Como el "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para $R^{4'}$, aquellos similares al "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^4 pueden mencionarse.

La reacción del compuesto (VII) y éster de malonato (3) puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

Ester de malonato (3) puede ser uno disponible en el mercado, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad de éster de malonato (3) que se usará es en general 1 a 2 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 1.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VII). Algunos ejemplos de la base que se usará incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 10 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VII).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 80°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

La conversión de hidroxi del compuesto (VI) en el grupo saliente Q puede realizarse, por ejemplo, usando un reactivo de halogenación y un reactivo de sulfonilación en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa o sin solvente y en presencia de una base según se necesite.

Ejemplos del reactivo de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similares.

La cantidad del reactivo de halogenación que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI).

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 130°C, preferiblemente 20 hasta 130°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Ejemplos de reactivo de sulfonilación incluyen anhídrido de ácido trifluoro metansulfónico, haluro de metansulfonilo, haluro de bencensulfonilo y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 2 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 1.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI). Algunos ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es en general -10 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 60°C.

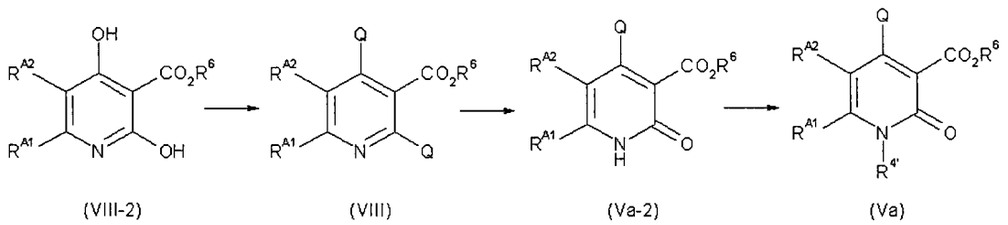
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (VII) que será material de inicio en [Método D] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 12, páginas 565-572 (1975).

Además, el compuesto (Va) puede producirse, por ejemplo, por [Método E] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método E]

El hidroxi del compuesto (VIII-2) se convierte en el grupo saliente Q, y el compuesto obtenido (VIII) se hidroliza para dar el compuesto (Va-2). Este compuesto (Va-2) se hace reaccionar con hidrocarburo halogenado y similares para dar el compuesto (Va).



(VIII-2) (VIII) (Va-2) (Va)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

El Compuesto (VIII) puede producirse de acuerdo con el método de síntesis del compuesto (Va) en el antes mencionado [Método D]. La cantidad del reactivo de halogenación y el reactivo de sulfonilación que se usará puede aumentarse según se necesite.

La hidrólisis del compuesto (VIII) puede realizarse, por ejemplo, luego de sustituir una vez el grupo saliente Q con acetoxi o alcoxi o directamente en condiciones alcalinas o condiciones ácidas, en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

Cuando el grupo saliente Q se sustituye una vez con acetoxi o alcoxi, por ejemplo, acetato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares pueden usarse y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VIII).

Para hidrólisis directa en condiciones ácidas, por ejemplo, puede usarse ácido acético, clorhídrico, sulfúrico, metansulfónico

y similares como ácido.

Para hidrólisis directa en condiciones alcalinas, por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de hidróxido de potasio, solución acuosa de hidróxido de litio y similares puede usarse como base.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 130°C, preferiblemente 20 hasta 130°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (Va-2) puede convertirse en compuesto (Va) haciendo reaccionar el compuesto (Va-2) con un compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$-Q' en donde $R^{4'}$ es como se definió con anterioridad y Q' es un grupo saliente, en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa o sin solvente en presencia de una base según se necesite.

Ejemplos de grupo saliente para Q' incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), opcionalmente halogenado alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), aril sulfoniloxi de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencensulfoniloxi, 4-toluensulfoniloxi), metilmercapto, metanosulfonilo y similares, con la preferencia dada al átomo de halógeno.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$-

Q' que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-butóxido de sodio y similares, preferiblemente administrados para *terc*-butóxido de sodio, y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Con preferencia, bromuro de tetrabutilamonio o similares se agregan a la reacción.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general -10 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 60°C.

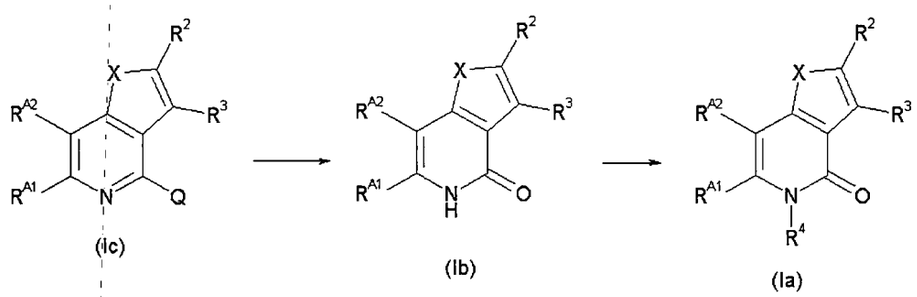
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (VIII-2) que será material de inicio en [Método E] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 46, páginas 3040-3048 (1981).

En compuestos (I), compuesto (Ia) y compuesto (Ib) pueden producirse, por ejemplo, [Método F] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método F]

Compuesto (Ib) y compuesto (Ia) pueden producirse a partir del compuesto (Ic) por reacciones de acuerdo con [Método E].



(Ic) (Ib) (Ia)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

La reacción a partir del compuesto (Ic) al compuesto (Ib) puede realizarse de acuerdo con la reacción a partir del compuesto (VIII) al compuesto (Va-2) en [Método E].

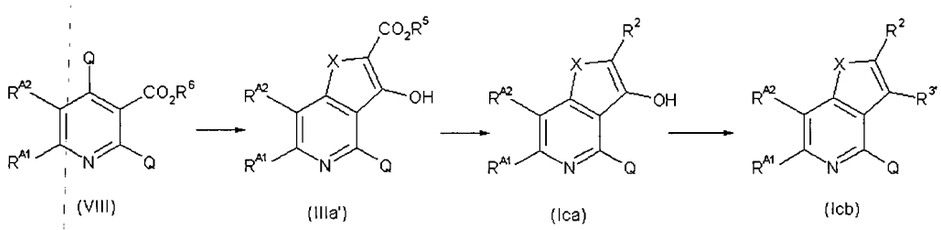
La reacción a partir del compuesto (Ib) al compuesto (Ia) puede realizarse de acuerdo con la reacción a partir del compuesto (Va-2) al compuesto (Va) en [Método E].

El Compuesto (Ic) puede producirse de acuerdo con el método de producción del compuesto (Ica) y compuesto (Icb) que se muestran a continuación.

En compuestos (Ic), compuesto (Ica) en donde R^3 es hidroxi y compuesto (Icb) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Icb)) pueden producirse, por ejemplo, por [Método G] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método G]

Compuesto (Ica) y compuesto (Icb) pueden producirse a partir del compuesto (VIII) por reacciones de acuerdo con [Método A], [Método B] y [Método C].



(VIII) (IIIa') (Ica) (Icb)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

La reacción a partir del compuesto (VIII) al compuesto (IIIa') puede realizarse de acuerdo con [Método B].

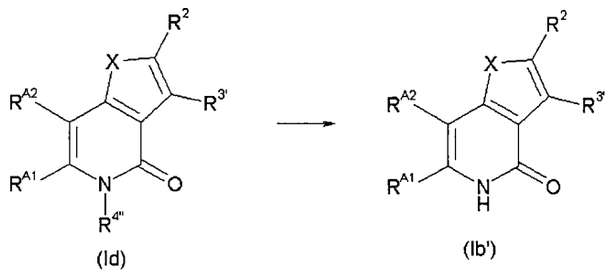
La reacción a partir del compuesto (IIIa') al compuesto (Ica) puede realizarse de acuerdo con [Método A].

La reacción a partir del compuesto (Ica) al compuesto (Icb) puede realizarse de acuerdo con [Método C].

También, el compuesto (Ib) puede producirse, por ejemplo, [Método H] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método H]

De los compuestos (Ib), el compuesto (Ib') en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Ib')) pueden producirse por eliminación de $R^{4"}$ a partir del compuesto (Id) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Id)) y R^4 es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, metoximetilo, 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo (que se muestra R4" en la siguiente fórmula (Id)) de entre los compuestos (Ia).



en donde $R^{4"}$ es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, metoximetilo, 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Cuando $R^{4"}$ es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, la conversión del compuesto (Id) en compuesto (Ib') puede realizarse, por ejemplo, en presencia de metal tales como zinc y similares en condiciones ácidas en un solvente que no influye en

la reacción de manera adversa. La cantidad de zinc que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id). Como ácido, se usan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 20 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 100°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es metoximetilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en condiciones ácidas en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa. Como ácido, puede usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es 4-metoxibencilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en condiciones ácidas fuertes en un solvente que no influye en la reacción de manera

adversa. Como ácido, puede usarse ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico y similares. En este caso, puede usarse anisol como depurador de cationes en una cantidad de generalmente 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, y similares pueden mencionarse, preferiblemente éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es 2,4-dimetoxibencilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en presencia de un oxidante tales como nitrato diamónico de cerio (IV) (CAN), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

La cantidad del oxidante que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, preferiblemente administrados para éteres, nitrilos, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

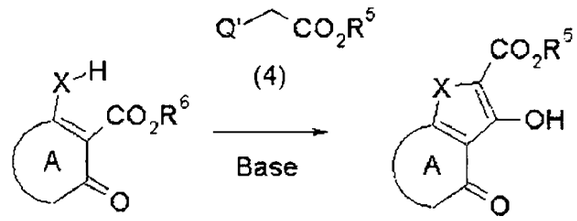
La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

También, el compuesto (IIIa) pueden producirse, por ejemplo, por [Método I] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método I]

El Compuesto (Vb) se hace reaccionar con compuesto (4) para dar el compuesto (IIIa).



(Vb) (IIIa)

en donde Q' es un grupo saliente, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de grupo saliente para Q' incluyen aquellos similares al grupo saliente para el antes mencionado Q, preferiblemente administrados para átomo de halógeno.

El Compuesto (4) puede ser un reactivo disponible en el mercado, o puede sintetizarse por un método conocido *per se*.

El Compuesto (Vb), por ejemplo, derivado de 6-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato y similares, que será material de inicio en [Método I] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Chemical Society of Japan, vol. 46, páginas 3849-3853 (1973). Por ejemplo, el derivado de 2-mercapto-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato y similares puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, páginas 839-843 (1990).

La reacción entre el compuesto (Vb) y el compuesto (4) puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no

influye en la reacción de manera adversa.

La cantidad del compuesto (4) que se usará es en general 1 a 3 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Vb). Algunos ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Vb).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 20 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 100°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Un compuesto dentro del alcance de la presente invención también puede producirse por aplicación de un medio conocido *per se* al Compuesto (I) para introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales. Para la conversión de sustituyentes, puede usarse un método convencional conocido. Por ejemplo, la conversión en carboxi por hidrólisis del éster, la conversión en carbamoilo por amidación de carboxi, la conversión en hidroximetil por reducción de carboxi, la conversión en alcohol compuesto por reducción o alquilación de carbonilo, aminación reductiva de carbonilo, oximación de carbonilo, acilación de carbonilo, ureación, sulfonilación o alquilación de amino,

sustitución y aminación halógeno activo por amina, aminación de nitro por reducción, alquilación de hidroxi, sustitución y aminación de hidroxi y similares pueden mencionarse. Cuando un sustituyente reactivo que produce una reacción no objetiva está presente durante la introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales, se introduce un grupo protector por anticipado según se necesite en el sustituyente reactivo por un medio conocido *per se*, y el grupo protector se elimina por un medio conocido *per se* luego de la reacción objetiva, por la cual el compuesto dentro del alcance de la presente invención también puede producirse.

En el método de producción mencionado arriba, cuando el material de inicio o el compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, carboxilo, hidroxi o un grupo mercapto como un sustituyente, puede introducirse un grupo protector usado en la química de péptidos y similar. El grupo protector puede ser removido de acuerdo a un método convencional en cualquier etapa de cualquier esquema.

El Compuesto (I) puede aislarse y purificarse por un medio conocido *per se*, tales como transferencia de fases, concentración, extracción con solventes, fraccionamiento, conversión de líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo a éste. Por el contrario, cuando el compuesto se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo a éste.

El Compuesto (I) puede usarse como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto convertido en el compuesto (I) por una reacción producida por una enzima,

un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto convertido en Compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. producida por una enzima, un compuesto convertido en Compuesto (I) por hidrólisis etc. debido a ácido gástrico, y similares.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoln-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido sometiendo hidroxi en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo hidroxi en el compuesto (I) de la presente invención a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumariloación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo carboxi en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo carboxi en el compuesto (I) a esterificación con etilo, fenil esterificación, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoln-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxicarboniletilo o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser un compuesto convertido en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como las que se describen en IYAKUHIN no

KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p,163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Cuando el compuesto (I) tiene un isómero tal como isómero óptico, estereoisómero, isómero de posición, isómero de rotación y similares, cualquier isómero y una mezcla de éstos comprenden que en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto de un racemato también comprenden que en el compuesto (I). Tales isómeros pueden obtenerse como productos independientes por un medio de síntesis o un medio de separación (concentración, extracción con solvente, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocido *per se*.

El Compuesto (I) puede ser un cristal, y ambos, un cristal individual y una mezcla de cristales comprenden que en el compuesto (I). Los cristales pueden producirse por cristalización de acuerdo con métodos de cristalización conocidos *per se*.

Compuesto (I) también puede ser un cocristal.

Compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato, ambos que comprende en el compuesto (I) y similares.

Un compuesto rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I etc.) también comprenden que en el compuesto (I).

Compuesto (I) de la presente invención, o una sal de lo mismo, o uno de sus profármacos (en ocasiones abreviado como "el compuesto de la presente invención" en la presente especificación) interactúa, por ejemplo, con la proteína Smo humana y cambia su estructura estérica, por lo cual la formación de un complejo con una proteína involucrada en la transducción de señal en el citoplasma se inhibe y el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe. En forma alternativa, el compuesto de la presente invención interactúa con la proteína

Smo humana y directamente inhibe la formación de un complejo de proteína Smo humana con una proteína involucrada en el sistema de transducción de la señal de Hedgehog en el citoplasma, por lo cual el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe. En forma alternativa, el compuesto de la presente invención interactúa con un sitio de una proteína Smo, por ejemplo, sitio de fosforilación y similares, que está modificado por una proteína involucrada en el sistema de transducción de la señal de Hedgehog, por el cual la modificación tal como fosforilación de Smo y similares se inhibe y el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe.

La inhibición del sistema de transducción de la señal de Hedgehog puede medirse, por ejemplo, cuantificar una reducción en el nivel de expresión de un gen informante conectado al torrente descendente del sitio de unión a Gli basado en la intensidad de fluorescencia de acuerdo con el Ejemplo Experimental 1. En forma alternativa, puede medirse mediante la cuantificación de la expresión de ARNm de Gli-1 en un extracto celular por un método de PCR cuantitativa y similares. Un compuesto que inhibe la señal de Hedgehog se orienta a Smo, lo cual puede confirmarse, por ejemplo, uniendo Ciclopamina rotulada con fluorescencia y un compuesto experimental a células que expresan Smo, midiendo el nivel de fluorescencia de la célula, y compara el valor con aquel obtenido sin la incorporación de un compuesto experimental para encontrar la reducción.

En consecuencia, el compuesto de la presente invención es útil como un inhibidor de Smo para mamíferos (por ejemplo, ratones, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, ovejas, monos, humanos, etc.). El compuesto de la presente invención se usa como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades posiblemente

influenciadas por Smo, por ejemplo, cáncer [por ejemplo, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, rectal, anal, colorrectal familiar, colorrectal sin poliposis hereditario, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer del conducto pancreático, tumor pancreático endócrino, etc.), cáncer faríngeo, laríngeo, de esófago, gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, cáncer adenoescamoso, etc.), cáncer duodenal, de intestino delgado, de mama (por ejemplo, carcinoma de mama ductal invasivo, cáncer ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovarios, tumor potencial maligno bajo de ovario, etc.), tumor testicular, cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de las hormonas, cáncer de próstata no dependiente de las hormonas, etc.), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado primario, cáncer del conducto extrahepático biliar, etc.), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer medular de tiroides, etc.), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter, etc.), cáncer de útero (por ejemplo, cáncer cervical, cáncer del cuerpo uterino, sarcoma uterino, etc.), tumor cerebral (por ejemplo, meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma de pituitaria, etc.), retinoblastoma, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células basales, melanoma maligno, etc.), sarcoma (por ejemplo, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejido suave, etc.), tumor de huesos maligno, cáncer de vejiga

urinaria, cáncer de la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, trastorno mieloproliferativo crónico, etc.), cáncer desconocido primario etc.], un inhibidor del crecimiento del cáncer, un inhibidor de metástasis del cáncer, un promotor de apoptosis y similares. Entre estos, el compuesto de la presente invención es efectivo, por ejemplo, para el tumor de cerebro, cáncer de piel, pulmón, páncreas, conducto biliar, próstata, esófago, gástrico, colorrectal, sarcoma y mama. Especialmente, el compuesto de la presente invención es efectivo para glioma, meduloblastoma, tumor de células basales, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer del conducto biliar, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, rabdomiosarcoma y cáncer de mama.

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral como está o en una mezcla con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico.

La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para administración oral, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido con recubrimiento azucarado, comprimido recubierto), píldora, gránulo, polvo, cápsula (incluyendo cápsula suave, microcápsula), jarabe, emulsión, suspensión y similares, y la forma de dosificación para administración parenteral es, por ejemplo, inyección, agente para inyección, instilación, supositorio y similares. Además, es efectivo realizar una preparación de liberación prolongada combinando el compuesto con una base apropiada (por ejemplo, polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éster de ácidos grasos de poliglicerol etc.).

Como un método para producir el compuesto de la presente

invención en la forma de dosificación antes mencionada, puede utilizarse un método de producción conocido generalmente usado en el campo pertinente. Cuando se produce la forma de dosificación mencionada con anterioridad, cantidades apropiadas de aditivos tales como excipiente, aglutinante, desintegrante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante y similares, generalmente usados en el campo farmacéutico, se agregan apropiadamente según se necesite para la producción.

Cuando el compuesto de la presente invención se prepara en un comprimido, por ejemplo, puede producirse agregando un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y similares, y cuando se debe preparar una píldora o un gránulo, puede producirse agregando un excipiente, un aglutinante, un desintegrante y similares. Cuando debe prepararse un polvo o una cápsula, puede producirse agregando un excipiente y similares, cuando debe prepararse un jarabe, puede producirse agregando un edulcorante y similares, y cuando debe prepararse una emulsión o una suspensión, puede producirse agregarse a agente de suspensión, un tensioactivo, un emulsionante y similares.

Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, glicirriza en polvo, manitol, hidrógeno carbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Ejemplos de aglutinante incluyen 5 - 10% en peso de pasta líquida de almidón, 10 - 20% en peso de solución de goma arábiga o solución de gelatina, 1 - 5% en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilo celulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Ejemplos de desintegrante incluyen almidón, carbonato de

calcio y similares.

Ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Ejemplos de edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y similares.

Ejemplos de tensioactivo incluyen laurilo sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de mono ácido graso sorbitano, polioxil 40 estearato y similares.

Ejemplos de agente de suspensión incluyen de goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, bentonita y similares.

Ejemplos de emulsionante incluyen de goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

Además, cuando el compuesto de la presente invención se produce en forma de dosificación mencionada con anterioridad, una cantidad apropiada de un colorante, conservante, agente aromático, corrector, estabilizador, agentes aglutinantes y similares normalmente usados en el campo de la preparación pueden agregarse según demanda.

Como la inyección, se menciona inyección intravenosa como también inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares, y como la preparación de liberación prolongada, se mencionan un agente de iontoforesis transdérmica y similares.

Tales inyecciones se preparan por métodos conocidos en sí mismos *per se*, o por disolución, suspensión o emulsión del compuesto de la presente invención en un líquido acuoso u oleoso esterilizado.

Como líquido acuoso para inyección, pueden mencionarse solución salina fisiológica, soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros fármacos auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-

manitol, cloruro de sodio y similares) y similares, y pueden usarse en combinación con agentes de solubilización apropiados, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), tensioactivo no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como líquido oleoso, pueden mencionarse aceite de sésamo, aceite de soja y similares, los cuales pueden usarse en combinación con agentes de solubilización tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, amortiguadores (por ejemplo, amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato de sodio), agentes suavizantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína y similares), estabilizadores (por ejemplo, albúmina de suero humano, polietilenglicol y similares), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol y similares) y similares pueden mezclarse. Una inyección preparada en general se envasa en una ampolla.

Mientras que el contenido del compuesto de la presente invención en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación farmacéutica, es en general aproximadamente 0.01 a 100% en peso, preferiblemente aproximadamente 2 a 85% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 5 a 70% en peso, con relación a la preparación completa.

Mientras que el contenido del aditivo en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación farmacéutica, es en general aproximadamente 1 a 99.9% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 hasta 90% en peso, con relación a la preparación completa.

El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico y puede usarse en forma segura. Mientras que la dosis

diaria varía dependiendo de la afección y peso corporal de los pacientes, la clase de compuesto, la vía de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, administración oral a pacientes para el tratamiento del cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 3 hasta 300 mg, con mayor preferencia aproximadamente 10 hasta 200 mg, como ingrediente activo (el compuesto de la presente invención), que puede administrarse en una sola administración o administrado en 2 ó 3 porciones por día.

Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, en general se administra en la forma de un líquido (por ejemplo, inyección). Mientras que la dosis varía dependiendo del sujeto de administración, el órgano de destino, síntoma, administración método y similares, es, por ejemplo, aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg, con mayor preferencia aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg, en la forma de inyección, con relación a 1 kg peso corporal, que se administra preferiblemente por inyección intravenosa.

El compuesto de la presente invención puede usarse en forma concurrente con otros fármacos. Para ser específicos, el compuesto de la presente invención puede usarse junto con medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular y similares. A continuación, los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención se abrevian como medicamentos concomitantes.

Ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, clormadinona, aciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, omeloxifeno, levormeloxifeno, anti-estrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, toremifeno, y similares), preparaciones de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, y similares), droloxifeno, epitiostanol, etinilestradiol sulfonato, inhibidores de aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestane, vorozol, formestano, y similares), anti-yrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida, y similares), inhibidores de 5α-reductasa (por ejemplo, finasterida, epristerida, y similares), fármacos de hormona de la corteza cerebral (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona, y similares), inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona, y similares), retinoide y fármacos que retrasan el metabolismo de los retinoides (por ejemplo, liarozol, y similares), hormona tiroides, y DDS (Drug Delivery System) sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos contra el cáncer, agentes contra el cáncer derivado de las plantas, y similares.

Ejemplos de "agentes de alquilación" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato de improsulfan, busulfan, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobroman, etoglucid, carboplatino, cisplatino,

miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, DDS (Drug Delivery System), sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, citarabina ocfosfato, clorhidrato de ancitabina, fármacos 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina, y similares), aminopterina, nelzarabina, leucovorina de calcio, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "antibióticos contra el cáncer" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daoneorubicina, doxorubicina, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, zorubicina, mitoxantrona, idarubicina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes contra el cáncer derivados de las plantas" incluyen etoposida, fosfato de etoposida, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes inmunoterapéuticos (BRM)" incluyen picibanil, krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de la colonia de macrófagos,

115

factor estimulante de la colonia de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum,* levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4, y similares.

Ejemplo de "factores de crecimiento celular" en los "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier sustancia que promueve la proliferación celular, que normalmente son péptidos que tienen no más de 20,000 de peso molecular que son capaces de exhibir su actividad en concentraciones bajas al unirse a un receptor, incluyendo (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma cantidad que EGF [por ejemplo, TGFα, y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que la insulina [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento símil insulina)-1, IGF-2, y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que FGF [por ejemplo, FGF ácido, FGF alcalino, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10, y similares], y (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento de nervios), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento con transformación β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), heregulina, angiopoyetina, y similares].

Ejemplos de "receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los antes mencionado factores de crecimiento celular, incluyendo EGF receptor, receptor de heregulina (HER3, etc.), receptor de insulina, receptor-1 de IGF, receptor-2 de IGF, receptor-1 de FGF

o receptor-2 de FGF, receptor de VEGF, receptor de angiopoyetina (Tie2 etc.), receptor de PDGF, y similares.

Como el "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular", inhibidor de EGF, TGFα, heregulina, insulina, IGF, FGF, KGF, CSF, EPO, IL-2, NGF, PDGF, TGFβ, HGF, VEGF, angiopoyetina, receptor de EGF, HER2, HER4, inhibidor del receptor de insulina, IGF-1, IGF-2, inhibidor del receptor-1 de FGF, inhibidor del receptor-2 de FGF, inhibidor del receptor-3 de FGF, inhibidor del receptor-4 de FGF, inhibidor del receptor de VEGF, Tie-2, receptor de PDGF, inhibidor de Abl, Raf, FLT3, c-Kit, Src, PKC, Trk, Ret, mTOR, Aurora, PLK, MEK(MEK1/2), MET CDK, Akt, ERK y similares son los que se usan. En forma más específica, anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab etc.), anticuerpo anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab etc.), anticuerpo anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab etc.), anticuerpo anti-VEGFR, anticuerpo anti-HGF, mesilato de Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tyutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vyetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-

7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil éster del ácido fosfórico (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4.6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina, sal de sodio (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7.8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), 2-hidroxietil éster del ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244), N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), Everolimus (RAD001) y similares son los que se usan.

Además de los fármacos antes mencionado, L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, sal de complejo protoporfirina-cobalto, hematoporfirina sódica de mercurio, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecan, topotecan, y similares), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano, y similares), inductores de diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina D, y similares), otros inhibidores de angiogénesis (por ejemplo, humagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2, y similares), α-bloqueadores (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, y similares), ácidos bisfosfónicos (por ejemplo, pamidronato, zoldronato, y similares), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, y similares), anticuerpo antitumoral tal como anticuerpo anti-CD20 y similares, anticuerpo rotulado con toxina y similares también pueden utilizarse.

Al combinar el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, puede lograrse un efecto superior tales como

(1) la dosis puede reducirse en comparación con la administración simple del compuesto de la presente invención o

un medicamento concomitante,

(2) el fármaco que se combinará con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la afección de los pacientes (caso leve, caso severo y similar),

(3) el período de tratamiento puede ser de mayor duración,

(4) puede diseñarse un efecto de tratamiento prolongado,

(5) puede lograrse un efecto sinergístico con un uso combinado del compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, y similares.

En la presente especificación, el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante usado en combinación se mencionan como el "agente combinado de la presente invención".

Para el uso del agente combinado de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o pueden administrarse en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis establecida desde el punto de vista clínico, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

Ejemplos de modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma simultánea para dar una preparación individual, que luego se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar

dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por vías de administración diferentes. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran por vías de administración diferentes en momentos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso). La dosis del fármaco concomitante se determina en forma apropiada de acuerdo con su dosis clínica, y la proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se determina en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad de destino, síntoma, combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es humano, el fármaco concomitante se usa en 0.01 a 100 (partes en peso), con relación a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

El agente combinado de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el medicamento concomitante mencionado con anterioridad pueden mezclarse, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico para dar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (incluyendo comprimido con recubrimiento azucarado, comprimido recubierto), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsula

suave), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación prolongada y similares, que pueden administrarse en forma segura por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, local, recto, venoso, y similares). Una inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intra-orgánica, o directamente a la lesión.

Como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico que puede usarse para preparar el agente combinado de la presente invención, aquellos similares a los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico antes mencionados, que pueden usarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención, pueden mencionarse. Donde corresponda, los aditivos el antes mencionados que pueden usarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes y similares también puede usarse en forma apropiada en cantidades apropiadas.

La proporción de formación de compuesto del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención puede determinarse en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 0.01 a 100% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a 50% en peso, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido del fármaco concomitante en el agente

combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 0.01 a 90% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a 50% en peso, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido de aditivos en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 1 a 99.99% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta 90% en peso, en base a la preparación completa.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado, puede adoptarse el mismo contenido.

Estas preparaciones pueden producirse por un método conocido *per se*, que se utiliza en general en el proceso de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden producirse en una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Polvo, US), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrinas y similares), un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, picosulfito de sodio, y similares), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol y similares), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa y similares), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, paraoxibenzoato

de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y similares), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrado, meglumina y similares), un agente de solubilización (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares, o puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en un aceite vegetal tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y similares o un agente de solubilización tales como propilenglicol y similares y se prepara en una inyección oleosa, por la cual se obtiene una inyección.

Además, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón y similares), un agente de desintegración (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, de goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y similares pueden agregarse al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y la mezcla puede moldearse por compresión, de acuerdo con un método conocido *per se* luego si se desea, el producto moldeado puede recubrirse por un método conocido *per se* para los fines de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o durabilidad, para dar una preparación para administración oral. Como el agente de recubrimiento, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroximetilcelulosa acetato succinato, Eudoragit (copolímero de ácido metacrílico□ácido acrílico, fabricado por Rohm, DE), pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.) y

similares puede usarse. La preparación para administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación prolongada.

Más aun, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede realizarse en un sólido oleoso o acuoso, supositorio semisólido o líquido de acuerdo con un método conocido *per se*, mezclándolos con un sustrato oleoso, sustrato acuoso o sustrato en gel acuoso. Como el sustrato oleoso mencionado con anterioridad, por ejemplo, se mencionan glicéridos de ácido graso superior [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], glicéridos de ácido graso de cadena media [por ejemplo, Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón y similares), y similares. Además, como el sustrato acuoso, por ejemplo, se mencionan polietilenglicol, propilenglicol y similares, y como el sustrato en gel acuoso, por ejemplo, se mencionan gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y similares.

Como la preparación de liberación prolongada mencionada con anterioridad, se mencionan las microcápsulas de liberación prolongada y similares. La microcápsula de liberación prolongada puede producirse por un método conocido *per se*, por ejemplo, un método que se muestra n la siguiente [2].

El compuesto de la presente invención se moldea preferiblemente en una preparación para administración oral tal como una preparación sólida (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldea en una preparación para administración rectal tales como un supositorio y similares. Particularmente, a preparación para administración oral es preferible.

El fármaco concomitante puede realizarse en la forma farmacológica mencionada con anterioridad dependiendo de la clase de fármaco.

[1] Una inyección del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, [2] una preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, [3] un agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, se describirán a continuación en forma específica.

[1] Inyección y su preparación de lo mismo.

Una inyección preparada por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en agua es preferible. Esta inyección puede contener un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si se desea, a benzoato y/o salicilato, en agua.

Como las sales mencionadas con anterioridad de ácido benzoico y ácido salicílico, por ejemplo, se enumeran sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales de metales alcalino-térreos tales como calcio, magnesio y similares, sal de amonios, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometamol y similares, etc..

La concentración del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una inyección es desde 0.5 a 50 w/v%, preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta 20 w/v%. La concentración de un benzoato o/y salicilato es desde 0.5 a 50% p/v, preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta 20% p/v.

La inyección de la presente invención contiene en forma apropiada aditivos usados usualmente en una inyección, por ejemplo, un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, picosulfito de sodio y similares), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol y similares), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico y similares), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrado, meglumina y similares), un agente de solubilización (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares. Estos aditivos generalmente se mezclan en una proporción usualmente usada en una inyección.

Resulta ventajoso que el pH de una inyección se controle desde pH 2 a 12, preferiblemente desde pH 2.5 a 8.0, con la incorporación de un regulador de pH.

Una inyección se obtiene por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si se desea, un benzoato y/o un salicilato, y si es necesario, los aditivos antes mencionados en agua. Estos pueden disolverse en cualquier orden y pueden disolverse en forma apropiada del mismo modo que en un método convencional de producir una inyección.

Una solución acuosa para inyección puede calentarse en forma ventajosa, en forma alternativa, por ejemplo, esterilización por filtrado, esterilización con alta presión y similares pueden

126

conducirse del mismo modo que para una inyección usual, para proporcionar una inyección.

Puede ser ventajoso que una solución acuosa para inyección se someta a esterilización con calor a alta presión a 100 hasta 121°C durante 5 a 30 min.

Además, una preparación provista de una propiedad antibacteriana de una solución también puede producirse para que pueda utilizarse como preparación que se divide y administra múltiples veces.

[2] La preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata, y su preparación

Se prefiere una preparación de liberación prolongada que se obtiene, si se desea, por recubrimiento de un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente de película tales como una sustancia insoluble en agua, polímero expandible y similares. Por ejemplo, una preparación de liberación prolongada para administración oral del tipo de administración una vez por día es preferible.

Como la sustancia insoluble en agua usado en un agente de película, se enumeran, por ejemplo, éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y similares, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa y similares, polivinil ésteres tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y similares, copolímeros de ácido acrílico/ ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/metacrilato de cinamoetilo /metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de aminoalquilo metacrilato, poli(anhídrido metacrílico), copolímero de metacrilato de glicidilo, particularmente, polímeros basados en

ácido acrílico tales como Eudoragit (fabricado por Rohm Pharma) tales como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (copolímero de acrilato de etilo /metacrilato de metilo /metacrilato de trimetilcloruro /etil amonio), Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo / acrilato de etilo), y similares, aceites hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Lubri cera (fabricado por Freund Corporación) y similares), ceras tales como cera carnauba, éster de glicerina de ácidos grasos, parafina y similares, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, y similares.

Como el polímero expandible, se prefieren los polímeros que tienen un grupo de disociación ácida y que muestran una expansión dependiente del pH, y polímeros que tienen un grupo de disociación ácida, que manifiestan una pequeña expansión en regiones ácidas tales como en el estómago y una extensa expansión en regiones neutras tales como en el intestino delgado e intestino grueso, son preferibles.

Como tal polímero que tiene un grupo de disociación ácida y que muestra una expansión dependiente del pH, se enumeran polímeros de ácido poliacrílico de ligación cruzada tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 y similares, policarbofil, policarbofil de calcio (todos fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y similares.

El agente de recubrimiento usado en una preparación de liberación prolongada puede contener en forma adicional una sustancia hidrofílica.

Como la sustancia hidrofílica, por ejemplo, pueden mencionarse polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pululan, alginato de metal alcalino y similares, polisacáridos que tienen un hidroxialquilo o carboxialquilo tales

como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio y similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilo alcohol, polietilenglicol y similares.

El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente de recubrimiento de una preparación de liberación prolongada es desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 35 a aproximadamente 80% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero expandible es desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 30% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15% (p/p). El agente de recubrimiento puede contener en forma adicional una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente de recubrimiento es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p). Este % (p/p) indica % en peso en base a la composición de un agente de película que se obtiene por eliminación un solvente (por ejemplo, agua, alcoholes de tales como metanol, etanol y similares) de la solución de un agente de película.

La preparación de liberación prolongada se produce por preparación un núcleo que contiene un fármaco como se ejemplifica a continuación, luego recubriendo el núcleo resultante con una solución de un agente de película preparada disolviendo con calor una sustancia insoluble en agua, polímero expandible y similares o por disolución o dispersándola en un solvente.

I. Preparación del núcleo que contiene fármaco.

La forma del núcleo que contiene un fármaco que se

recubrirá con un agente de película (de aquí en adelante, denominado en ocasiones simplemente núcleo) no se restringe en forma particular, y preferiblemente, el núcleo se forma en partículas tales como un gránulo o partículas finas.

Cuando el núcleo está compuesto por gránulos o partículas finas, su tamaño de partículas promedio es preferiblemente desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 2000 μm, preferiblemente adicional, desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1400 μm.

La Preparación del núcleo puede efectuarse por un método de producción usual. Por ejemplo, un excipiente apropiado, agente aglutinante, agente desintegrante, lubricante, estabilizante y similares se mezclan con un fármaco, y la mezcla se somete a un método de granulación por extrusión húmeda, método de granulación en lecho fluidificado o similares, para prepare un núcleo.

El contenido de fármacos presentes en un núcleo es desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 95% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 80% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 70% (p/p).

Como el excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se usan sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y similares. Entre ellos, son preferibles celulosa cristalina, almidón de maíz.

Como el agente aglutinante, por ejemplo, polivinilo alcohol, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, Pluronic F68, de goma arábiga, gelatina, almidón y similares se usan. Como el agente desintegrante, por ejemplo, se usan carboximetilcelulosa calcio (ECG505), croscarmelosa de sodio

(Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y similares. Entre ellos, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución son preferibles. Como el lubricante y el inhibidor de coagulación, por ejemplo, talco, se usan estearato de magnesio y sus sales inorgánicas, y como el lubricante, se usan polietilenglicol y similares. Como el estabilizante, se usan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares.

Un núcleo pueden prepararse también, además del método de producción antes mencionado, por ejemplo, por un método de granulación con rodillo en donde un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente, lubricante y similares se agrega en porciones sobre una partícula vehículo inerte que es el centro del núcleo mientras que se atomiza un aglutinante disuelto en un solvente apropiado tal como agua, alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol y similares) y similares, un método de recubrimiento en sartén, un método de recubrimiento en lecho fluidificado o un método de granulación por fusión. Como la partícula de vehículo inerte, por ejemplo, pueden usarse aquellas realizadas de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y su tamaño de partículas promedio es preferiblemente desde aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 1500 μm.

Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente de película, la superficie del núcleo puede recubrirse con un agente protector. Como el agente protector, por ejemplo, se usan las sustancias hidrofílicas mencionadas con anterioridad, sustancias insolubles en agua y similares. Como el agente protector, se usan preferiblemente polietilenglicol, y polisacáridos que tiene un hidroxialquilo o carboxialquilo, con mayor preferencia, se usan hidroxipropilmetilcelulosa y

hidroxipropilcelulosa. El agente protector puede contener, como estabilizante, ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares, y lubricantes tales como talco y similares. Cuando se usa el agente protector, la cantidad de recubrimiento es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 15% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8% (p/p), en base en el núcleo.

El agente protector puede recubrirse por un método de recubrimiento usual, y en forma específica, el agente protector puede recubrirse por recubrimiento por aspersión del núcleo, por ejemplo, por un método de recubrimiento con lecho fluidificado, método de recubrimiento en sartén y similares.

II. Recubrimiento del núcleo con agente formador de película.

Un núcleo obtenido en el antes mencionado etapa I se recubre con una solución de un agente de película obtenida disolviendo por calor la sustancia insoluble en agua mencionada con anterioridad y polímero expandible dependiente del pH, y una sustancia hidrofílica, o por disolución o su dispersión en un solvente, para dar una preparación de liberación prolongada.

Como el método para recubrir un núcleo con una solución de un agente de película, por ejemplo, se enumeran un método de recubrimiento por aspersión y similares.

La relación de la composición de una sustancia insoluble en agua, polímero expandible o sustancia hidrofílica en una solución de un agente de película se selecciona de manera apropiada de modo tal que los contenidos de estos componentes en la película recubierta son los contenidos mencionados con anterioridad, respectivamente.

La cantidad de recubrimiento de un agente de película es

desde aproximadamente 1 a aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p), en base a un núcleo (sin incluir la cantidad de recubrimiento de agente protector).

Como el solvente en una solución de un agente de película, puede usarse agua o un solvente orgánico solo o en una mezcla. En el caso de usarlos mezclados, la proporción de mezclado de agua a un solvente orgánico (agua/solvente orgánico: en peso) puede variar en el intervalo desde 1 a 100%, y preferiblemente desde 1 a aproximadamente 30%. El solvente orgánico no está restringido particularmente siempre que disuelva una sustancia insoluble en agua, y por ejemplo, se usan alcoholes inferiores tales como metil alcohol, etil alcohol, alcohol isopropílico, n-butilo alcohol y similares, alcanona inferior tales como acetona y similares, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno y similares. Entre ellos, alcohol inferiores son preferibles, y etil alcohol y alcohol isopropílico se prefieren en particular. Agua, y una mezcla de agua con un solvente orgánico se usan preferiblemente como solvente para un agente de película. En este caso, si es necesario, un ácido tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares también pueden agregarse en una solución de un agente de película para estabilizar la solución del agente de película.

Una operación de recubrimiento por recubrimiento por aspersión puede efectuarse por un método de recubrimiento usual, y en forma específica, puede efectuarse por recubrimiento de una solución de un agente de película sobre un núcleo por un método de recubrimiento en lecho fluidificado, método de recubrimiento en sartén y similares. En este caso, si es necesario, también pueden agregarse talco, óxido de titanio,

estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido silícico anhidro liviano como lubricante, y éster de ácido graso de glicerina, aceite de ricino hidrogenado, citrato de trietilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y similares también pueden agregarse como plastificante.

Luego de recubrir con un agente de película, si es necesario, pueden mezclarse un agente anti-estática tales como talco y similares.

La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y similares) o sólida (partícula, píldora, comprimido y similares). Como los agentes de preparación de liberación inmediata, se usan agentes de administración oral y administración parenteral tales como una inyección y similares, y son preferibles los agentes de administración oral.

La preparación de liberación inmediata, usualmente, puede contener, además de un componente activo farmacológico, todos los vehículos, aditivos y excipientes usados convencionalmente en el campo farmacéutico (de aquí en adelante, en ocasiones abreviado como excipiente). El excipiente usado no se restringe particularmente siempre que sea un excipiente usado normalmente como excipiente para preparación. Por ejemplo, como el excipiente para una preparación oral sólida, se enumeran lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Comoahi Kasei Corporación, y similares), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro liviano, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y similares, y preferiblemente, se enumeran almidón de maíz y manitol y similares. Estos excipientes puede usarse solos o en combinación de dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, desde aproximadamente 4.5 a aproximadamente 99.4 %

p/p, preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 98.5 % p/p, preferiblemente adicional desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 97 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse en forma apropiada en el intervalo desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 95% p/p, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 60% p/p en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, usualmente contiene, además de los componentes mencionados con anterioridad, también un agente de integración. Como este agente de integración, por ejemplo, se usan carboximetilcelulosa de calcio (ECG-505, fabricado por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Actisol, fabricado por Comoahi Kasei Corporación), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL, fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetil almidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetil almidón de sodio (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón parcialmente pre-gelatinizado (PCS, fabricado por Comoahi Kasei Corporación), y similares, y por ejemplo, aquellas que desintegran un gránulo absorbiendo agua en contacto con el agua, causan la expansión, o haciendo un canal entre un componente efectivo y un excipiente que constituye el núcleo, puede usarse. Estos agentes desintegrantes pueden usarse solos o en combinación de dos o más. La cantidad del agente desintegrante usado se selecciona apropiadamente dependiendo de la clase y cantidad de mezclado de un fármaco usado, el diseño de la propiedad de liberación, y similares, y por

ejemplo, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 30 % p/p, preferiblemente desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, puede contener en forma adicional, además de la composición mencionada con anterioridad, si se desea, aditivos convencionales en las preparaciones sólidas. Como tal aditivo, se usan, por ejemplo, un aglutinante (por ejemplo, sacarosa, gelatina, de goma arábiga polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululan, dextrina y similares), un lubricante (por ejemplo, polietilenglicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro liviano (por ejemplo, Aerosil (fabricado por Nippon Aerosil)), un tensioactivo (por ejemplo, tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfonato de sodio y similares, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso sorbitano de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y similares), un colorante (por ejemplo, material colorante de alquitrán, caramel, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente saborizante (por ejemplo, agente edulcorante, agente saborizante y similares), un adsorbente, conservante, agente humectante, agente anti-estática, y similares. Además, como el estabilizante, un ácido orgánico tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y similares también pueden agregarse.

Como el aglutinante mencionado con anterioridad, se usan preferiblemente hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolida y similares.

La preparación de liberación inmediata puede prepararse en

base a una tecnología usual de producción de preparaciones, mezcla los componentes antes mencionados, y si es necesario, tejiendo en forma adicional la mezcla, y moldeándola. El mezclado mencionado con anterioridad se conduce por métodos generalmente conocidos, por ejemplo, mezclado, tejido y similar. En forma específica, cuando se forma una preparación de liberación inmediata, por ejemplo, en una partícula, puede prepararse, de acuerdo con el mismo medio que en el antes mencionado método para preparar un núcleo de una preparación de liberación prolongada, mezcla los componentes un granulador vertical, tejedor universal (fabricado por Hata Tekkosho), granulador de lecho fluidificado FD-5S (fabricado por Powrex Corporación), y similares, y luego, granulo la mezcla por un método de granulación con extrusión en húmedo, método de granulación en lecho fluidificado y similares.

La preparación de liberación inmediata obtenida de este modo y la preparación de liberación prolongada puede producirse en productos o en productos apropiadamente unidos con los excipientes de preparación y similares, por separado, por un método normal, luego, pueden administrarse en forma simultánea o pueden administrarse en combinación en cualquier intervalo de administración, o pueden realizarse en una preparación para administración oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina, comprimido, cápsula y similares) o en una preparación para administración oral unidos apropiadamente con excipientes de preparación y similares. También puede permitirse que se realicen en gránulos o partículas finas, y se envasen en la misma cápsula que se usará como una preparación para administración oral.

[3] Agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido y su preparación de lo mismo

Los agentes desintegrantes sublinguales, bucales o intraorales rápidos pueden ser una preparación sólida tales como comprimido y similares, o pueden ser un parche de membrana a la mucosa oral (película).

Como el agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido, es preferible una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. También puede contener agentes auxiliares tales como un lubricante, agente de isotonicidad, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante y similares. Además, para una rápida absorción y amento de eficacia de uso *in vivo*, también pueden incluirse β-ciclodextrina o derivados de β-ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina y similares) y similares.

Como el excipiente mencionado con anterioridad, se enumeran lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y similares. Como el lubricante, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares se enumeran, y particularmente, estearato de magnesio y sílice coloidal son preferibles. Como el agente de isotonicidad, cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y similares se enumeran, y particularmente, manitol es preferible. Como el vehículo hidrofílico, se prefieren los vehículos hidrofílicos expandibles tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona entrecruzable, ácido silícico anhidro liviano, ácido silícico, difosfato de calcio, carbonato de calcio y similares se enumeran, y particularmente, celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina y similares). Como el polímero dispersable en agua, se enumeran gomas (por ejemplo, goma tragacanto, goma acacia, goma ciamoposis), alginatos (por

ejemplo, alginato de sodio), derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, soluble en agua almidón, ácidos poliacrílicos (por ejemplo, Carbomer), ácido polimetacílico, polivinilo alcohol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofil, ácido ascórbico, palmitatos y similares, y hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y similares son preferibles. Particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa es preferible. Como el estabilizante, cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y similares se enumeran, y particularmente, ácido cítrico y ácido ascórbico son preferibles.

El agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido puede producirse por mezcla el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente por un método conocido *per se*. Además, si se desea, los agentes auxiliares mencionados con anterioridad tales como un lubricante, agente de isotonicidad, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, colorante, agente edulcorante, conservante y similares pueden mezclarse. El agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido se obtiene por mezcla los componentes mencionados con anterioridad en forma simultánea o en un intervalo de tiempo, luego sometiendo la mezcla a moldeado para formar comprimidos bajo presión. Para obtener la dureza apropiada, puede permitirse que los materiales se humedezcan usando un solvente tal como agua, alcohol y similares si se desea antes o después del proceso de modalidad del comprimido, y después de moldear, los materiales se secan, para obtener un producto.

En el caso de moldear en un parche para la membrana mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersable en agua mencionado con anterioridad (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y similares se disuelven en un solvente tales como agua y similares, y la solución resultante se lamina para producir una película. Además, los aditivos tales como un plastificante, estabilizante, antioxidante, conservante, colorante, amortiguador, agente edulcorante y similares también pueden agregarse. Para impartir la elasticidad apropiada a la película, glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol y similares pueden incluirse, o para potenciar la adhesión de la película en un recubrimiento de membrana de mucosa intraoral, un polímero bio-adhesivo (por ejemplo, policarbofil, carbopol) también pueden incluirse. En el laminado, se vierte una solución en la superficie que no tiene adhesivo, se asperja hasta obtener un espesor uniforme (preferiblemente, aproximadamente 10 hasta 1000 micrones) con el uso de una herramienta de aplicación tal como un bisturí y similares, luego, la solución se seca para formar una película. Puede ser ventajoso que la película formada de esta manera se seque a temperatura ambiente o bajo calor, y se corta en el área deseada.

Como el agente desintegrante rápido intraoral preferible, se enumeran agentes de dosificación de separación rápida sólidos compuestos de un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y se enumeran un vehículo soluble en agua o que se difunde en agua que es inerte para el compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo de red se obtiene por sublimación un solvente de la composición sólida formada por una solución

preparada por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un solvente apropiado.

Se prefiere que la composición de un agente desintegrante rápido oral contenga un agente formador de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

Ejemplos de agente formador de matriz incluyen gelatinas, dextrinas, proteínas animales o proteínas vegetales tales como soja, trigo, y proteína de semilla de y psilio y similares; sustancias de caucho tales como de goma arábiga, goma guar, agar, goma xántica y similares; polisacáridos; ácidos algínico; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolida y similares; sustancias derivadas de un complejo gelatina - goma arábiga, y similares. Además, sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales inorgánicas tales como sodio fosfato, cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; amino ácidos que tienen 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y similares, están contenidos.

Un o más de los agentes formadores de matriz pueden introducirse en una solución o suspensión antes de la solidificación. Tal agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente mientras que un tensioactivo que se excluye. Los agentes formadores de matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición de difusión, además para la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente aglutinante, colorante, agente de control del pH, agente saborizante, agente edulcorante, agente enmascarador de sabor y similares. Como el colorante apropiado, se enumeran óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y colorantes de FD & C tales como azul FD & C 2, Rojo FD & C 40 y similares fabricados por Ellis y Everard. Algunos ejemplos del agente saborizante apropiado incluyen menta, arándano, licor, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, sabor a uva y combinaciones de los anteriores. Algunos ejemplos del agente de control de pH apropiado incluyen ácido cítrico, tartárico, fosfórico, clorhídrico y maleico. Algunos ejemplos del agente edulcorante apropiado incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina y similares. Algunos ejemplos del agente enmascarador de sabor apropiado incluyen sodio bicarbonato, resina de intercambio de iones, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias adsorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad usualmente desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso, y se prefieren las preparaciones (tales como el agente bucal, sublingual antes mencionado y similares) que pueden disolverse en un 90% o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 min, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 min, con mayor preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 min, y preparaciones de desintegración intraoral rápida que se desintegran dentro del intervalo de 1 a 60

seg., preferiblemente de 1 a 30 seg., preferiblemente adicional de 1 a 10 seg., luego de colocarse en la cavidad oral.

El contenido del antes mencionado excipiente en la preparación completa es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 99% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 90% en peso. El contenido de β-ciclodextrina o derivado de β-ciclodextrina en la preparación completa es desde 0 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en la preparación completa es desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente de isotonicidad en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70% en peso. El contenido del vehículo hidrofílico en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizante en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación mencionada con anterioridad puede contener en forma adicional aditivos tales como un colorante, agente edulcorante, conservante y similares, si es necesario.

La dosificación de un agente combinado de la presente invención difiere dependiendo de la clase de un compuesto de la

presente invención, edad, peso corporal, condición, forma farmacológico, método de administración, período de administración y similares, y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente combinado se administra por vía intravenosa, a una dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, con mayor preferencia aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 1.5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces divididas durante el día. Por supuesto, dado que la dosis como se describió con anterioridad varía dependiendo de varias condiciones, cantidades menores que la dosificación antes mencionada en ocasiones pueden ser suficientes, además, tienen que administrarse a veces cantidades por encima del intervalo.

La cantidad del fármaco concomitante puede determinarse en cualquier valor salvo que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosificación diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la severidad del síntoma, la edad, el sexo, el peso corporal, la diferencia en sensibilidad del sujeto de administración, el período de administración, el intervalo y naturaleza, farmacia, clase de la preparación farmacéutica, la clase de ingrediente efectivo, y similares, y no se restringe en forma particular, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de oral administración por ejemplo, usualmente desde aproximadamente 0.001 a 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.01 a 500 mg, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.1 a 100 mg, por 1 kg peso corporal de un

mamífero, que usualmente se administra de una a 4 veces divididas durante el día.

En la administración de un agente combinado de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse luego de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse luego de la administración del compuesto de la presente invención, aunque puedan administrarse en forma simultánea. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del componente efectivo que se administrará, la forma farmacológica y el método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en donde compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de desde 1 min hasta 3 días, preferiblemente desde 10 min hasta 1 día, con mayor preferencia desde 15 min hasta 1 hrs luego de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en donde el fármaco concomitante se administra dentro del intervalo de tiempo desde 1 min hasta 1 día, preferiblemente desde 10 min hasta 6 hrs, con mayor preferencia desde 15 min hasta 1 hrs luego de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferible, por ejemplo, el fármaco concomitante que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 0.001 a 200 mg/kg, y aproximadamente 15 min más tarde, el compuesto de la presente invención que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 0.005 hasta 100 mg/kg.

145

Además, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención puede usarse en forma concurrente con un tratamiento no farmacológico. Para ser precisos, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención puede combinarse con un tratamiento no farmacológico tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva usando angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia, y similares.

Por ejemplo, mediante el uso del compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes o después de una cirugía y similares, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres clases de éstos, pueden lograrse efectos tales como prevención de la emergencia de resistencia, prolongación de la Sobrevida Sin Enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia del cáncer, prolongación de la vida y similares.

Además, es posible combinar un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención con una terapia de soporte [(i) administración de antibiótico (por ejemplo, tipo β-lactama tales como pansporina y similares, tipo macrólida tales como claritromicina y similares etc.) para la complicación con varias enfermedades infecciosas, (ii) administración de transfusión de alto contenido calórico, preparación de aminoácidos o preparación general de vitaminas para la mejora de deficiencias de nutrición, (iii) administración de morfina para mitigación del dolor, (iv) administración de un agente farmacéutico para aliviar los efectos colaterales tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de la concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares

y (v) administración de un agente farmacéutico para suprimir la resistencia del cáncer a fármacos múltiples y similares].

Con preferencia, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se administra por vía oral (incluyendo preparaciones de liberación prolongada), por vía intravenosa (incluyendo bolos, infusiones y clatratos), por vía subcutánea e intramuscular (incluyendo bolos, infusiones y preparaciones de liberación prolongada), por vía transdérmica, por vía intraoral o proximal antes o después de conducir el tratamiento descrito con anterioridad.

Como un período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse 1 vez aproximadamente 30 min hasta 24 hrs antes de la cirugía, etc., ó en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De este modo, la cirugía, etc. puede conducirse fácilmente porque, por ejemplo, un tejido con cáncer se reduciría por la administración del compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

Como período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención luego de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse reiteradamente durante algunas semanas hasta 3 meses, aproximadamente 30 min hasta 24 hrs luego de la cirugía, y similares. De este modo, potencia el efecto de la cirugía, etc. mediante administración el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención luego de la cirugía, y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación

747

con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales, que no se construyen como limitativos.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la pureza de los compuestos se midió en las siguientes condiciones de HPLC.

dispositivo de medición: sistema SHIMADZU Corporación LC-10 Avp

columna: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μm, 2.0 X 50 mm

solvente: Solución A; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene agua,

Solución B; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (Solución A/Solución B=90/10), 4.00 min (Solución A/Solución B=5/95), 5.50 min (Solución A/Solución B=5/95), 5.51 min (Solución A/Solución B=90/10), 8.00 min (Solución A/Solución B=90/10)

Volumen de inyección: 2 ml

caudal de flujo: 0.5 ml/min

Método de detección: UV 220 nm

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la purificación de los compuestos por HPLC preparativa se realizó en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μm, 50 X 20 mm

método de detección: UV 220 nm

solvente: Solución A; 0.1% ácido trifluoroacético-que contiene agua,

Solución B; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: ejemplo representativo 0.00 min (Solución

A/Solución B=98/2), 1,00 min (Solución A/Solución B=98/2), 5.20 min (Solución A/Solución B=0/100), 6.40 min (Solución A/Solución B=0/100), 6.50 min (Solución A/Solución B=98/2), 6.60 min (Solución A/Solución B=98/2), caudal de flujo: 25 ml/min, ó 0.00 min (Solución A/Solución B= 90/10), 1,00 min (Solución A/Solución B= 90/10), 4.00 min (Solución A/Solución B= 10/95), 8.50 min (Solución A/Solución B= 10/95), 8.60 min (Solución A/Solución B= 90/10), 8.70 min (Solución A/Solución B= 90/10)

caudal de flujo: 20 ml/min

2) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 X 50 mm (YMC)

solvente: SOLUCIÓN A; 10 mM carbonato de amonio que contiene agua,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 2.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 4.02 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 8.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5)

3) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 X 50 mm (YMC)

solvente: SOLUCIÓN A; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 0.1% ácido trifluoroacético-que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 1.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 5.20 min (SOLUCIÓN

A/SOLUCIÓN B=60/40), 5.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 6.60 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2)

volumen de inyección: 500 ml, caudal de flujo: 20 ml/min, método de detección: UV 220 nm, 254 nm

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de masa (EM) se midió en las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Micromass platform II o Aguas ZMD

método de ionización: Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI o método de ionización por impacto de electrones (Ionización por Electroaspersión: Electron Spray Ionization: ESI)

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de masa por HPLC (LC-EM) se midió en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Micromass ZMD, Agilent Technologies HP1100 y 1200 LC/EMD

columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 1.5 X 35 mm

solvente: SOLUCIÓN A; 0.05% ácido trifluoroacético que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 0.04% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (Solución A/Solución B=90/10), 2.00 min (Solución A/Solución B=5/95), 2.75 min (Solución A/Solución B=5/95), 2.76 min (Solución A/Solución B=90/10), 3.45 min (Solución A/Solución B=90/10)

volumen de inyección: 2 ml

caudal de flujo: 0.5 ml/min

método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de ionización por impacto de electrones (Ionización por Electro Comopersión: ESI)

150

2) dispositivo de medición: Sistema Waters, 4-ch LC/EM con MUX

columna: CAPCELL PAK C18 UG-120, S-3 μm, 1.5 X 35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

solvente: SOLUCIÓN A; 5 mM acetato de amonio que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 5 mM acetato de amonio-que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 2.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3.01 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 3.30 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0)

volumen de inyección: 2 ml, caudal de flujo: 0.5 ml/min, método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de Ionización por Electro Comopersión (ESI)

modo de administración: barrido completo (iones positivos + negativos)

intervalo del valor de masa medida: m/z=150-750

El espectro ^{1}H-RMN se midió usando tetrametilsilano como el estándar interno, usando BRUKER AVANCE DPX-300 (300 MHz), AV300 (300 MHz), AV400 (400 MHz) y VARIAN Mercury-300 (300 MHz), y todos los valores de δ se expresan en ppm.

Como el aparato de reacción con microondas, se usó Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.

Salvo que se especifique de otro modo, el valor numérico de solvente mixto muestra una relación de mezclado en volumen de cada solvente. Salvo que se especifique de otro modo, % significa % en peso. Mientras que la temperatura ambiente (temperatura ambiente) en la presente especificación significa una temperatura

151

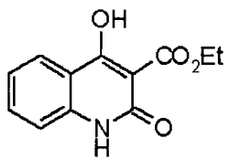
de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C, esta no es particularmente limitada en forma estricta.

Otras abreviaturas usadas en la especificación significan lo siguiente:

s:	singulete
d:	duplete
t:	triplete
q:	cuarteto
m:	multiplete
sext:	sexteto
br:	amplio
J:	Constante de acoplamiento
Hz:	Hertz
$CDCl_3$:	cloroformo deuterado
DEMO-d_6:	dimetil sulfóxido-d6
CD_3OD:	metanol deuterado
^{1}H-RMN:	resonancia nuclear magnética protónica
LC/EM:	espectro de cromatografía líquida-espectrometría de masa
DMF:	N,N-dimetilformamida
DEMO:	dimetil sulfóxido
THF:	tetrahidrofurano
WSCD:	soluble en agua carbodiimida (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) clorhidrato
HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
boc:	*terc*-butoxicarbonilo
K_2CO_3:	carbonato de potasio
M:	concentración molar

Ejemplo de Referencia 1.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

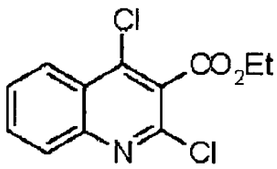


A una solución de antranilato de metilo (121 g, 0.8 mol) y malonato de dietilo (128 g, 0.8 mol) en etanol (900 ml) se agregó una solución al 20% (274 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el etanol, y la mezcla se agitó a 14°C durante 12 hrs. Luego de enfriar, el sólido obtenido se lavó con dietil éter, y disolvió en agua. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5 N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (161 g, 86%) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.19 - 7.29 (2H, m), 7.63 (1H, td, J = 7.8, 1,2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.51 (1H, s amplio), 13.40 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 2.

Producción de etil 2,4-dicloroquinolin-3-carboxilato.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (75 g, 0.32 mol) y oxicloruro de fósforo (200 ml) se agitó a 11°C durante 6 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y la mezcla se vertió en agua helada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma consecutiva con solución acuosa 1

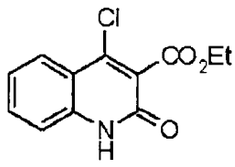
153

N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/5) para dar el compuesto del título (68 g, 79%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.71 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.85 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.2Hz).

Ejemplo de Referencia 3

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato

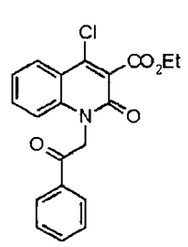


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (68.0 g, 0.25 mol) y acetato de sodio (21.7 g, 0.26 mol) en ácido acético (200 ml) se agitó a 12°C durante 20 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se agregó a agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (58.8 g, 94%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 12.41 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 4.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

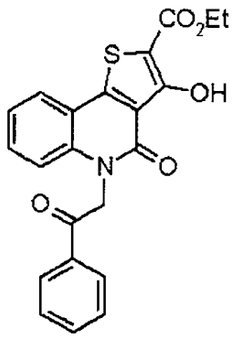


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 3 (10.0 g, 39.7 mmol) en DMF (160 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.7 g, 41.7 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó bromuro de fenacilo (8.7 g, 43.7 mmol) a la mezcla resultante enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hrs. La mezcla de reacción se agregó a agua (1.5 l), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/2 - 1/1) para dar el compuesto del título (10.5 g, 71%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.80 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.53 - 7.60 (3H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 8.06 - 8.13 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 5.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



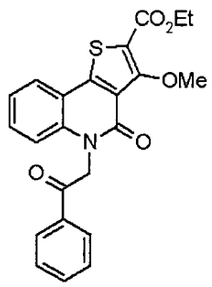
Una solución al 20% (17.2 g, 50.5 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (50 ml), tioglicolato de etilo (6.1 g, 50.5 mmol) se agregó a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (9.3 g, 25.3 mmol) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La

mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 ml), se agregó ácido clorhídrico 2 N (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.0 g, 96%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.25 - 4.35 (2H, m), 6.01 (2H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.55 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.00 - 8.07 (1H, m), 8.07 - 8.19 (2H, m), 10.40 - 10.65 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 6.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (7.0 g, 17.1 mmol) y DBU (4.3 g, 18.3 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se agregó yodometano (4.0 g, 28.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs, y concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con solución mixta de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con solución mixta de acetato de etilo-dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.7 g, 79%) como un polvo verde pálido.

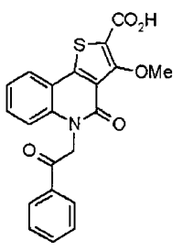
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz),

156

3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.37 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 7.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

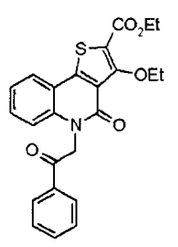


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 6 (5.7 g, 13.5 mmol) y solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (60 ml) en THF (200 ml)-etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (60 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó en forma consecutiva con agua y dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.2 g, 79%) como un polvo rosa pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.93 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8.

Producción de etil 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

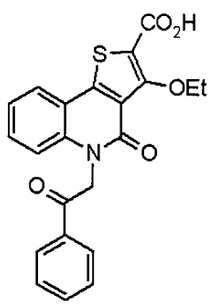


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (461 mg, 87%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (500 mg, 1.22 mmol) del Ejemplo de Referencia 5, DBU (280 mg, 1.84 mmol) y yodoetano (302 mg, 1.84 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.34 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 9.

Producción de ácido 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

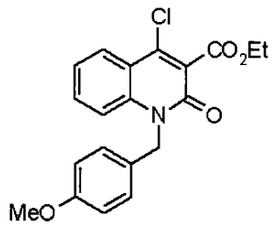


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (392 mg, 95%) se obtuvo como un polvo rosa pálido a partir del compuesto (440 mg, 1.01 mmol) del Ejemplo de Referencia 8.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 10.

Producción de etil 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

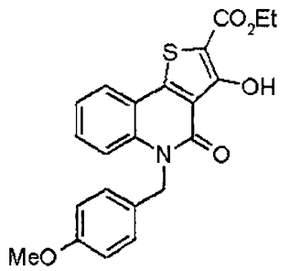


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (10.8 g, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10.0 g, 39.8 mmol) del Ejemplo de Referencia 3 y cloruro de 4-metoxibencilo (7.38 ml, 47.8 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.40 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.48 (2H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.69 - 7.75 (1H, m), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 11.

Producción de etil 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



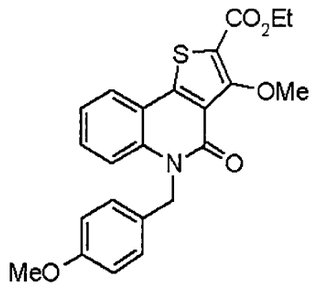
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (10.4 g, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10.6 g, 31.0 mmol) del Ejemplo de Referencia 10.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.70 (3H, s), 4.32 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.53 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.66 (2H, m), 8.00 - 8.03 (1H, m), 10.77 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 12.

Producción de etil 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

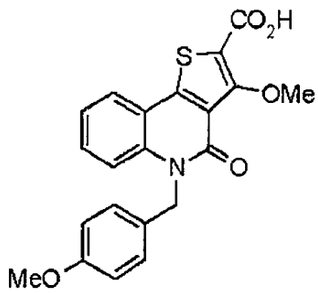


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (5.2 g, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (7.5 g, 19.8 mmol) del Ejemplo de Referencia 11.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.50 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.60 (2H, m), 8.01 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 13.

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



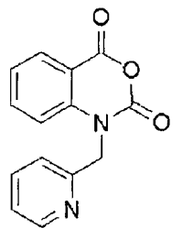
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (4.75 g, 98%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (5.0 g, 12.3 mmol) del Ejemplo de Referencia 12.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.70 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 13.40 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 14.

160

Producción de 1-(piridin-2-ilmetil)-2H-3,1-benzooxazin-2,4(1H)-diona.

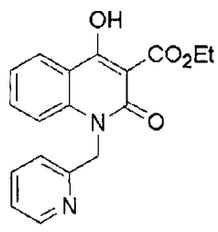


A una solución de anhídrido isatoico (25.4 g, 0.156 mol) en DMF (300 ml) se agregaron 2-(clorometil)piridina clorhidrato (28.1 g, 0.171 mol) y hidruro de sodio (66% en aceite, 12.5 g, 0.34 mol) enfrió con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 42 hrs. Se agregó agua (750 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se recristalizó a partir de acetona-diisopropil éter para dar el compuesto del título (13.4 g, 34%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 5.36 (2H, s), 7.24 - 7.34 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5 Hz), 7.77 (1H, td, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.50 (1H, ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 15.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



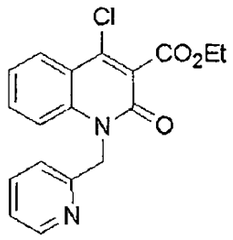
A una solución de malonato de dietilo (15.6 g, 97.3 mmol) en DMF (90 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.60 g, 72 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 14 (16.5 g, 64.9 mmol) se agregó a la mezcla resultante en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a 12°C

durante 6 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, agua helada se agregó al residuo y la mezcla se lavó con dietil éter. La fase acuosa se alcalinizó débilmente con ácido clorhídrico 5N (8 ml) enfrió con hielo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (12,8 g, 60%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.53 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.61 (2H, s amplio), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.51 - 7.59 (2H, m), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 8.56 (1H, dd, *J* = 5.3, 2.0 Hz), 14.53 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 16.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



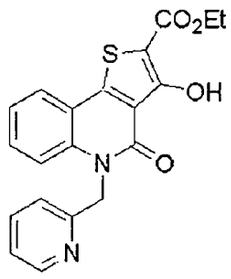
A una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 15 (16.1 g, 49.6 mmol) y tolueno (50 ml) se agregó oxicloruro de fósforo (12 ml, 0.13 mol), y la mezcla se agitó a 11°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el solvente se eliminó por decantación. Se agregó agua al residuo y la mezcla se lavó con dietil éter. La fase acuosa se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 - 3/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (2.54

g, 15%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.64 (2H, s amplio), 7.15 - 7.26 (2H, m), 7.31 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.9, 2.3 Hz), 7.52 - 7.63 (3H, m), 8.06 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz), 8.56 (1H, ddd, *J* = 4.7, 1.9, 0.8 Hz).

Ejemplo de Referencia 17.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

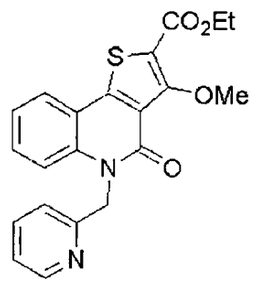


Una solución al 20% (4.51 g, 13 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (15 ml), y tioglicolato de etilo (1.74 ml, 15.9 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (2.27 g, 6.62 mmol) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (3.2 ml) enfrió con hielo, y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título (2.50 g, 99%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.69 (2H, s amplio), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.39 (1H, ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.5 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 7.7, 1.8 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.57 (1H, ddd, *J* = 4.9, 1.6, 0.8 Hz), 10.68 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 18.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

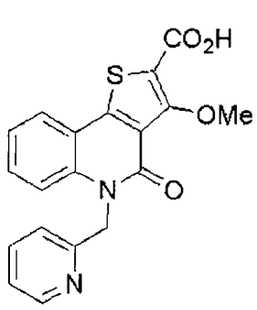


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 17 (2.26 g, 5.94 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.06 ml, 7.09 mmol), y se agregó yodometano (0.74 ml, 12 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs, se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, 0.5 N solución de hidróxido de sodio y agua, se segó paso a través de gel de sílice alcalino (eluido con acetato de etilo), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.16 g, 50%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.17 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.70 (2H, s amplio), 7.14 - 7.26 (3H, m), 7.35 (1H, ddd, J = 8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 7.57 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 7.7, 1.5, 0.3 Hz), 8.57 (1H, ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 19.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

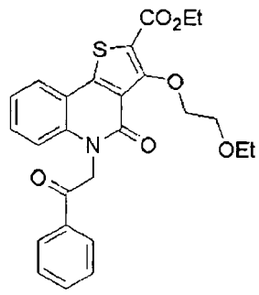


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (1.21 g, 3.07 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.2 ml, 6.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, etanol (5 ml) se agregó y la mezcla se agitó adicionalmente durante 135 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (6.0 ml), y cloroformo y agua se agregaron. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de cloroformo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.11g, 99%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.96 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.23 - 7.33 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.4 Hz), 7.73 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.97 - 8.02 (1H, m), 8.45 - 8.48 (1H, m), 13.38 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 20.

Producción de etil 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



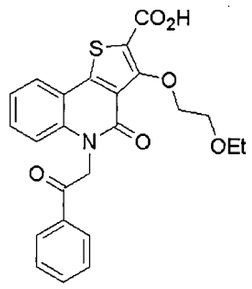
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (1.35 g, 3.31 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron DBU (1.48 ml, 9.90 mmol) y 2-bromoetiletil éter (1.12 ml, 9.93 mmol), y la mezcla se agitó a 6°C durante 30 hrs. Cloroformo y agua se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica

combinada se lavó con solución 0.5 N de hidróxido de sodio y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 2/3) y se recristalizó a partir de diclorometan-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.36 g, 86%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.89 (2H, dd, *J* = 5.5, 4.6 Hz), 4.40 (2H, q. *J* = 7.1 Hz), 4.45 (2H, dd, *J* = 5.5, 4.6 Hz), 5.85 (2H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.21 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.4 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.63 - 7.69 (1H, m), 7.86 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.07 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 21.

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



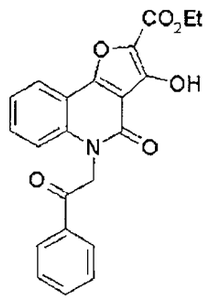
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 20 (1.20 g, 2.50 mmol) en THF (16 ml) y etanol (16 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.0 ml, 5.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se agregó agua. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (1.09 g, 97%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.40 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.71 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.30 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 5.97 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7

Hz), 7.54 - 7.66 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 13.27 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 22.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

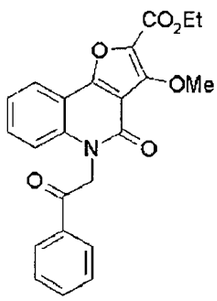


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (1.10 g, 69%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (1.50 g, 4.06 mmol), una solución al 20% (2.76 g, 8.11 mmol) de etóxido de sodio en etanol y glicolato de etilo (1.01 g, 9.73 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.35 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.96 (2H, s), 7.39 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 9.80 – 11.10 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 23.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



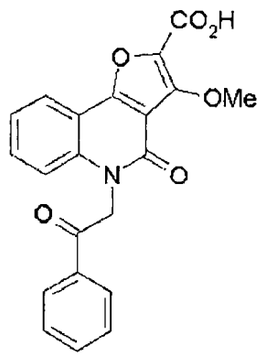
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (250 mg, 23%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 22 (1.05 g, 2.68 mmol), DBU (612 mg, 4.02 mmol) y yodometano (250 µl, 4.02 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.14 (3H, s), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.99 (2H, s), 7.39 - 7.35 (1H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.62 - 7.68 (3H, m), 7.74 - 7.80 (1H, m), 8.09 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 24.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

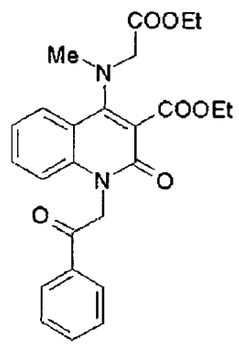


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (160 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 23 (240 mg, 0.592 mmol), solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (1.0 ml) y etanol (14 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.12 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.62 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 12.60 - 14.10 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 25.

Producción de etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

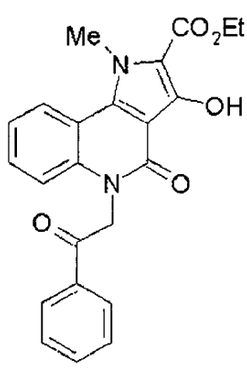


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (24.1 g, 65.2 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (12.0 g, 78.2 mmol), trietilamina (18.1 ml, 130 mmol) y etanol (200 ml) se agitó a 85°C durante 15 hrs, etil éster de sarcosina, clorhidrato (3.00 g, 19.6 mmol) y trietilamina (18.1 ml, 130 mmol) se agregaron en forma adicional, y la mezcla se agitó a 85°C durante 7 hrs. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (24.6 g, 84%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 - 1.31 (6H, m), 2.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.15 - 4.31 (4H, m), 5.87 (2H, s), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 - 7.65 (3H, m), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.12 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 26.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

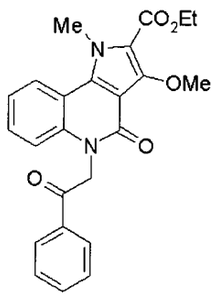


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (1.25 g, 2.77 mmol), una solución al 20% (1.23 g, 3.33 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (25 ml) se agitó a 55°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, ácido clorhídrico 1N (5 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, etanol y acetato de etilo, y se recristalizó a partir de dimetilformamida-etanol para dar el compuesto del título (760 mg, 68%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.30 - 4.38 (5H, m), 5.93 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 - 7.53 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.34 - 8.37 (1H, m), 9.00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 27.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

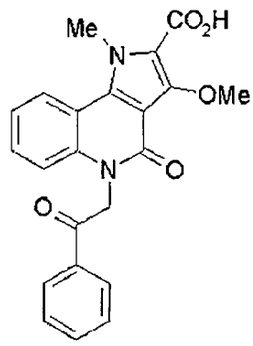


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (420 mg, 55%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 26 (740 mg, 1.83 mmol), DBU (410 µl, 2.74 mmol) y yodometano (171 µl, 2.74 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.29 - 4.37 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 - 7.53 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 28.

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

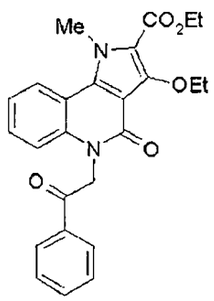


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (345 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 27 (405 mg, 0.968 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1.5 ml) y etanol (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.88 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 12.92 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29.

Producción de etil 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

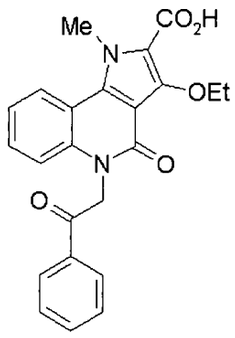


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (2,10 g, cuant.) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (1.90 g, 4.70 mmol) del Ejemplo de Referencia 26, DBU (1.05 ml, 7.05 mmol) y yodoetano (564 µl, 7.05 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 - 1.37 (6H, m), 4.16 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.29 - 4.36 (5H, m), 5.95 (2H, s), 7.27 - 7.39 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 30.

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

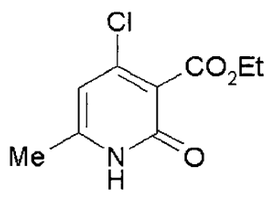


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (1.62 g, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (1.95 g, 4.51 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (2.0 ml) y etanol (14 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.16 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.27 - 7.39 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 12.83 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 31.

Producción de etil 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

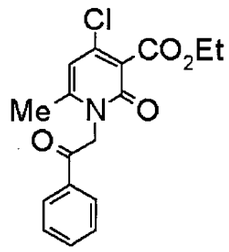


Una mezcla de etil 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (3.00 g, 15.2 mmol), oxicloruro de fósforo (7.75 ml), cloruro de n-butiltrietilamonio (1 3.8 g, 60.8 mmol) y acetonitrilo (60 ml) se agitó a 4°C durante 30 min y en condiciones de reflujo durante 30 min. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con solución mixta de acetato de etilo-hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.45 g, 44%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.26 (1H, s), 12.29 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 32.

Producción de etil 4-cloro-6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



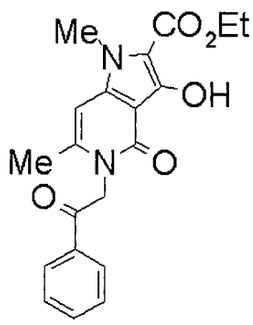
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 31 (9.00 g, 41.7 mmol), carbonato de potasio (17.3 g, 125 mmol), bromuro de fenacilo (16.6 g, 83.5 mmol) y DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato

de etilo/hexano=1/9 - 7/3) para dar el compuesto del título (3.18 g, 23%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.63 (2H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 7.61 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 33.

Producción de etil 3-hidroxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

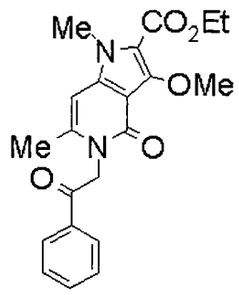


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 (2.00 g, 5.99 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (1.84 g, 12.0 mmol), trietilamina (4.98 ml, 36.0 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 8°C durante 15 hrs, se agregó una solución al 20% (3.5 ml) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 10°C durante 24 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se agregó ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH 3 - 4, y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo/THF para dar el compuesto del título (1.50 g, 68%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.26 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.57 (2 H, s), 6.52 (1 H, s), 7.54 - 7.67 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.03 - 8.18 (2 H, m), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 34.

Producción de etil 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

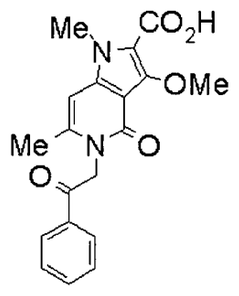


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (390 mg, 26%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (1.45 g, 3.94 mmol), DBU (882 µl, 5.90 mmol) y yodometano (367 µl, 5.90 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.05 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 35.

Producción de ácido 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



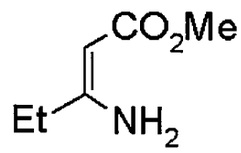
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (305 mg, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 34 (370 mg, 0.968 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s),

3.86 (3 H, s), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.74 (1 H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.11 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz), 12.50 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 36.

Producción de metil (2Z)-3-aminopenta-2-noato.

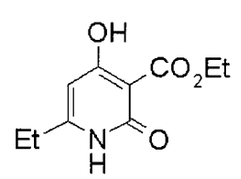


Una mezcla de 3-oxovalerato de metilo (75.0 g, 576 mmol), acetato de amonio (222g, 2.88 mol) y metanol (750 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua (500 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida, y se secó para dar el compuesto del título (68.5 g, 92%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.09 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 3.49 (3 H, s), 4.34 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 37.

Producción de etil 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



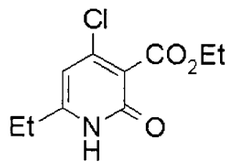
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 36 (50.0 g, 387 mmol) y malonato de dietilo (58.8 ml, 387 mmol) en etanol (400 ml) se agregó una solución al 20% (133 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 15°C durante 15 hrs mientras que se evaporó el etanol. Luego de enfriar, el sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y

se disolvió en agua. Se eliminó por filtración el material insoluble, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (36.4 g, 45%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.42 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, s amplio), 12.57 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 38.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

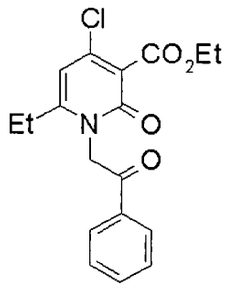


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 37 (15.0 g, 71.0 mmol) y oxicloruro de fósforo (19.9 ml, 213 mmol) se agitó a 8°C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua helada al residuo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (9.80 g, 60%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.44 - 2.55 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.26 (1 H, s), 12.28 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 39.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

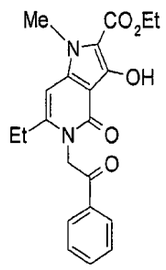


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título (1.00 g, 7%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (9.50 g, 41.4 mmol), carbonato de potasio (13.7 g, 99.2 mmol), bromuro de fenacilo (9.88 g, 49.6 mmol) y DMF (100 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.62 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.25 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.05 - 8.13 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 40.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

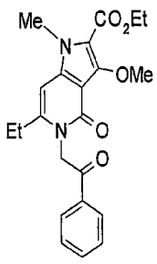


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 39 (950 mg, 2.73 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (839 mg, 5.46 mmol), trietilamina (2.27 ml, 16.4 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 8°C durante 10 hrs, se agregó trietilamina (2.27 ml, 16.4 mmol) en forma adicional, y la mezcla se agitó a 10°C durante 15 hrs. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/1) para dar el compuesto del título (698 mg, 67%) como un sólido marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.56 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.55 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.68 - 7.79 (1 H, m), 8.00 - 8.21 (2 H, m), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 41.

Producción de etil 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

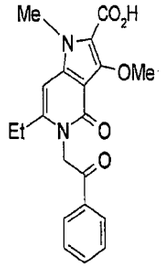


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (156 mg, 23%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (650 mg, 1.70 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.67 - 7.82 (1 H, m), 8.03 - 8.19 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 42

Producción de ácido 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

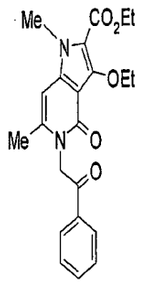


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (110 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 41 (150 mg, 0.378 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.57 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 5.58 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.67 - 7.86 (1 H, m), 7.97 - 8.31 (2 H, m), 12.51 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 43.

Producción de etil 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

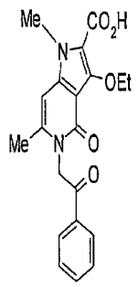


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (560 mg, 52%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (1.00 g, 2.71 mmol) y yodoetano (326 µl, 4.07 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.24 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 44.

Producción de ácido 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

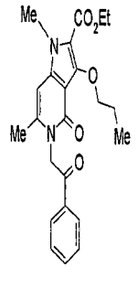


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (380 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 43 (550 mg, 1.39 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.16 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.03 - 8.16 (2 H, m), 12.38 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 45.

Producción de etil 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

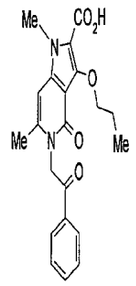


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (152 mg, 18%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (750 mg, 2.04 mmol) del Ejemplo de Referencia 33, y 1-bromopropano (277 µl, 3.05 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.94 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.57 - 1.73 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.26 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 46.

Producción de ácido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

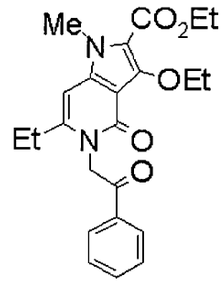


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (105 mg, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 45 (140 mg, 0.341 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.88 - 0.94 (3 H, m), 1.58 - 1.67 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, *J* = 6.6 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.69 - 7.77 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 47.

Producción de etil 6-etil-3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



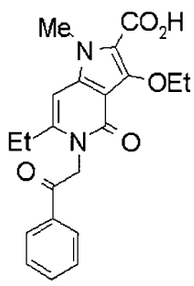
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (330 mg, 0.863 mmol), carbonato de potasio (715 mg, 5.18 mmol), yodoetano (138 µl, 1.73 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se

recolectó por filtración, y secó para dar el compuesto del título (189 mg, 46%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.35 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.10 - 4.19 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.07 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 48.

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

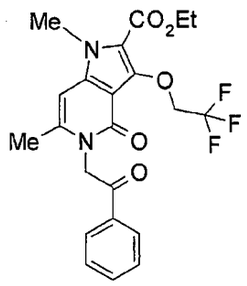


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 47 (160 mg, 0.390 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (74.0 mg, 50%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.25 (6 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.57 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.15 (2 H, m), 12.35 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 49.

Producción de etil 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

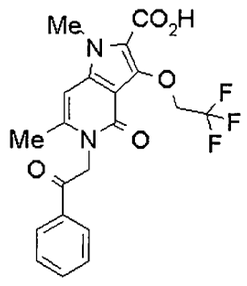


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (750 mg, 2.04 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (603 µl, 6.12 mmol), fluoruro de potasio (119 mg, 2.04 mmol) y dimetil sulfóxido (10 ml) se agitó a 10°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (125 mg, 14%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.19 - 4.31 (2 H, m), 4.84 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.64 (2 H, s), 6.66 (1 H, s), 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 50.

Producción de ácido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



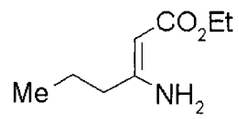
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 49 (110 mg, 0.244 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1

ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 6N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (78.0 mg, 76%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.29 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.63 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m), 12.57 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 51.

Producción de etil (2Z)-3-aminohex-2-enoato.

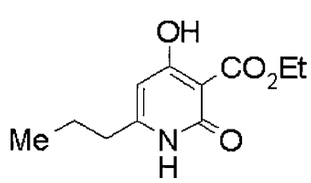


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 36, el compuesto del título (109 g, cuant.) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir de 3-oxohexanoato de etilo (100 g, 632 mmol), acetato de amonio (244 g, 3.16 mmol) y metanol (750 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.11 - 1.17 (3 H, m), 1.42 - 1.58 (2 H, m), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 3.96 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.30 (1 H, s), 6.90 (1 H, s amplio), 7.73 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 52.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-6-n-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



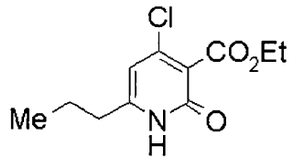
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 37, el compuesto del título (27.5 g, 34%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 51 (50.0

g, 0.387 mmol), malonato de dietilo (58.8 ml, 387 mmol) y etanol (400 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.49 - 1.65 (2 H, m), 2.38 (2 H, t), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, s), 12.56 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 53.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

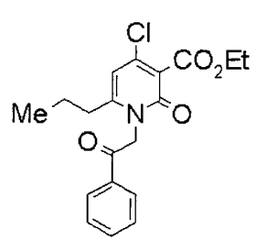


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 52 (37.0 g, 164 mmol) y oxicloruro de fósforo (45.9 ml, 493 mmol) se agitó a 8°C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y agua helada se agregó al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (17.6 g, 44%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.52 - 1.65 (2 H, m), 2.40 - 2.48 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.27 (1 H, s), 12.17 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 54.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



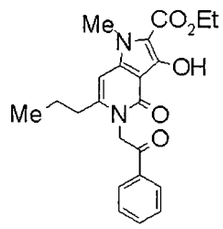
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el

compuesto del título (7.15 g, 28%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 53 (17.0 g, 69.8 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 3.07 g, 76.7 mmol), bromuro de fenacilo (16.7 g, 8 3.8 mmol) y DMF (150 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.91 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.47 - 1.64 (2 H, m), 2.55 - 2.66 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.80 (1 H, m), 8.06 - 8.17 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 55.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

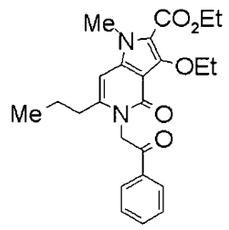


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 54 (7.00 g, 19.3 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (5.94 g, 38.7 mmol), trietilamina (29.7 ml, 193 mmol) y etanol (100 ml) se agitó durante 2 días en condiciones de reflujo. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua (200 ml) al residuo, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5N (3 ml). El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (5.70 g, 74%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.50 - 1.65 (2 H, m), 2.49 - 2.57 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.52 (2 H, s), 6.45 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.68 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m), 8.90 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 56.

Producción de etil 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

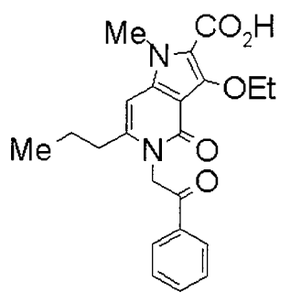


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 55 (1.00 g, 8.08 mmol), sulfato de dietilo (397 µl, 3.03 mmol), carbonato de potasio (1.05 g, 7.57 mmol) y acetona (20 ml) se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. Agua (30 ml) se agregó a la mezcla, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (876 mg, 82%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.23 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.52 - 1.66 (2 H, m), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.77 (1 H, m), 8.08 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 57.

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



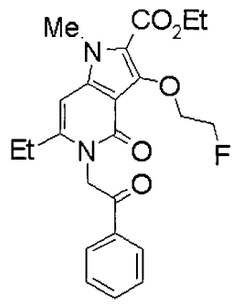
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 56 (850 mg, 2.00 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (2 ml) en etanol (14 ml) se agitó a 6°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N,

y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (705 mg, 89%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1,21 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.50 - 1.66 (2 H, m), 2.50 - 2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.16 (2 H, m), 12.42 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 58.

Producción de etil 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

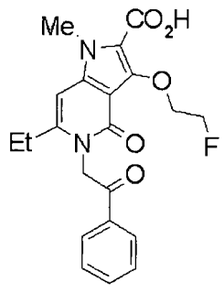


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (649 mg, 77%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (750 mg, 1.96 mmol), DBU (440 µl, 2.94 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (512 mg, 2.94 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1,19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.32 - 4.36 (1 H, m), 4.42 - 4.47 (1 H, m), 4.53 - 4.59 (1 H, m), 4.69 - 4.75 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 59.

Producción de ácido 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

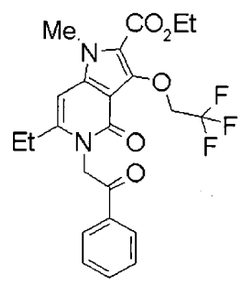


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 58 (620 mg, 1.45 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (470 mg, 56%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.32 - 4.36 (1 H, m), 4.42 - 4.47 (1 H, m), 4.54 - 4.59 (1 H, m), 4.70 - 4.74 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.09 - 8.15 (2 H, m), 12.48 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 60.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



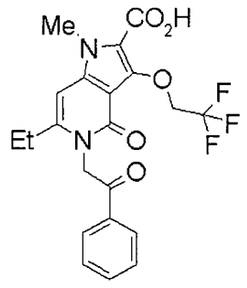
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (1.00 g, 2.61 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1.29 ml, 13.1 mmol), carbonato de cesio (4.27 g, 13.1 mmol) y dimetil sulfóxido (10 ml) se agitó a 10°C durante 5 hrs. La mezcla de reacción se

filtró, el filtrado se diluyó con ácido clorhídrico 1N (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; hexano/acetato de etilo=9/1 - 0/10) para dar el compuesto del título (278 mg, 23%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.56 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 61.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



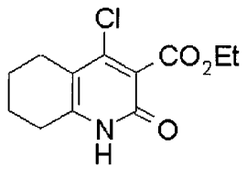
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 60 (270 mg, 0.581 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (235 mg, 93%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77

(1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m), 12.74 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 62.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2.5.6.7.8-hexahidroquinolin-3-carboxilato.

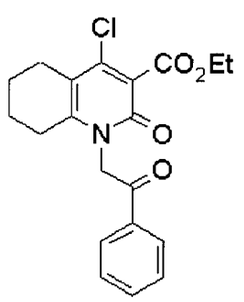


Una mezcla de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxilato (26.0 g, 110 mmol) y oxicloruro de fósforo (51.3 ml) se agitó a 13°C durante 1.5 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y ice se agregó al residuo. La mezcla se neutralizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con solución de hidrógeno carbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (4.65 g, 17%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 - 1.74 (4 H, m), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 12.09 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 63.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxilato.



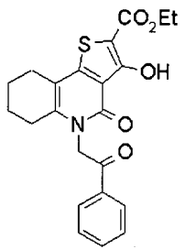
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el

compuesto del título (710 mg, 16%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 62 (3.00 g, 11.7 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 516 mg, 12.9 mmol) y bromuro de fenacilo (2.57 g, 12.9 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.60 - 1.80 (4H, m), 2.50 - 2.65 (4H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.66 (2H, s), 7.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 64.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

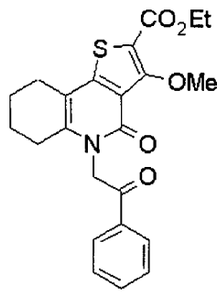


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (751 mg, 100%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 63 (690 mg, 1.85 mmol), 20% solución (1.26 g, 3.69 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (486 µl, 4.43 mmol) y etanol (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.65 - 1.85 (4H, m), 2.50 - 2.65 (4H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.72 (2H, s), 7.62 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 10.39 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 65.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

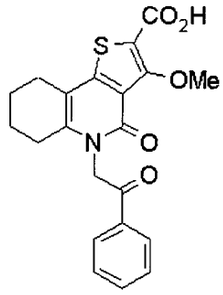


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (238 mg, 31%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 64 (740 mg, 1.80 mmol), yodometano (168 µl, 2.70 mmol), DBU (404 µl, 2.70 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.65 - 1.85 (4H, m), 2.45 - 2.65 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.67 (2H, s), 7.62 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.75 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 66.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



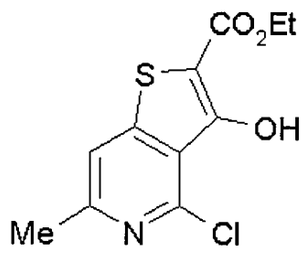
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 65 (220 mg, 0.517 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, 79%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.66 - 1.88 (4H, m), 2.52 - 2.61 (4H, m), 3.86 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.62 (2H, t, *J* = 7.6 Hz),

7.70 - 7.79 (1H, m), 8.03 - 8.11 (2H, m), 13,12 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 67.

Producción de etil 4-cloro-3-hidroxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

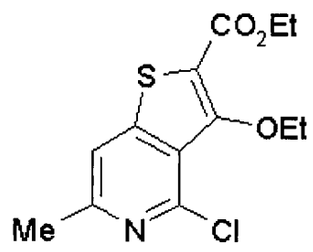


A una suspensión de etil 2,4-dicloro-6-metilpiridin-3-carboxilato (10.0 g, 42.7 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se agregaron carbonato de potasio (8.85 g, 64.1 mmol) y tioglicolato de etilo (4.68 ml, 42.7 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), ácido clorhídrico 6N (15ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y etanol-diisopropil éter (1/1), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.9 g, 94%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.87 (1H, s), 10.75 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 68.

Producción de etil 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



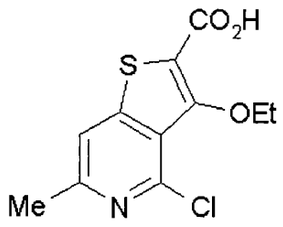
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (4.30 g, 78%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 67 (4.97 g, 18.3 mmol), DBU (4.10 ml, 27.3 mmol) y yodoetano (2.19 ml, 27.3 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.92 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 69.

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

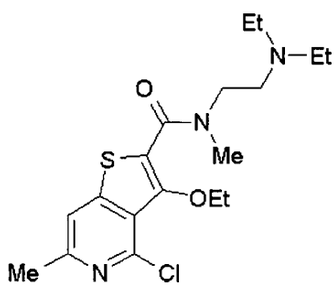


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 68 (4.30 g, 14.3 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (15 ml) en THF (22 ml)-etanol (22 ml) se agitó durante 5 hrs en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (22 ml) y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.80 g, 97%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.54 (3H, s), 4.26 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.90 (1H, s), 13.65 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 70.

Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida

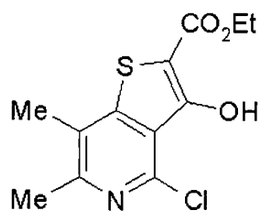


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (800 mg, 59%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 69 (1.00 g, 3.68 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (773 µl, 4.78 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.65 - 1.10 (6H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.20-2.70 (6H, m), 2.53 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.35 - 3,65 (2H, m), 4.05 - 4.20 (2H, m), 7.89 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 71.

Producción de etil 4-cloro-3-hidroxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

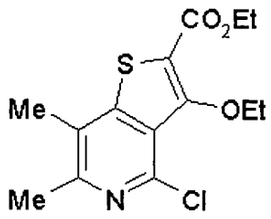


Una solución al 20% (1.73 g, 5.08 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (5 ml), se agregó y tioglicolato de etilo (610 mg, 5.08 mmol). Se agregó etil 2,4-dicloro-5.6-dimetilpiridin-3-carboxilato (630 mg, 2.54 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 2N (3 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El sólido obtenido se lavó con diisopropil éter-hexano, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (374 mg, 52%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.44 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 10.63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 72.

Producción de etil 4-cloro-3-etoxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

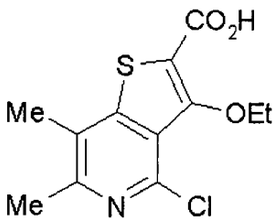


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (350 mg, 91%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 71 (350 mg, 1.22 mmol), DBU (380 mg, 2.02 mmol) y yodoetano (315 mg, 2.02 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 73.

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



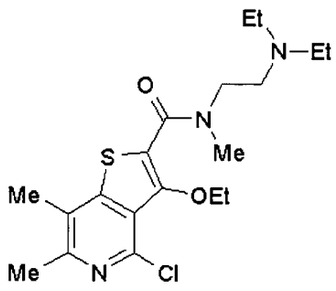
Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 72 (250 mg, 0.80 mmol) y solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2 ml) en THF (2 ml)-etanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (210 mg, 92%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz),

2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 74.

Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6.7-trimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

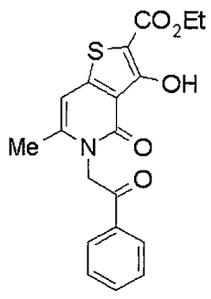


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 79%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 73 (210 mg, 0.73 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (144 mg, 1.10 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.42 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.30 - 2.50 (5H, m), 2.60 - 2.80 (7H, m), 3.19 (3H, s), 3.45 - 3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 75.

Producción de etil 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

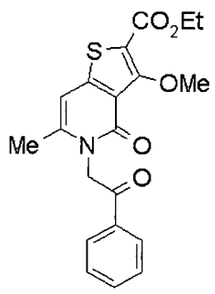


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (8.31 g, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 (8.50 g, 25.5 mmol), tioglicolato de etilo (6.70 ml, 61.1 mmol), una solución al 20% (17.3 g, 51.0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (100 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.33 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.71 (2 H, s), 6.93 (1 H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.62 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.69 - 7.83 (1 H, m), 8.01 - 8.21 (2 H, m), 10.34 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 76.

Producción de etil 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

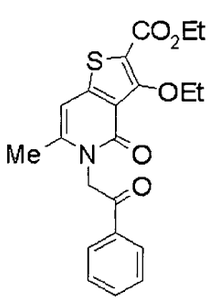


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 (3.00 g, 8.08 mmol), sulfato de dimetilo (4.58 ml, 48.4 mmol), carbonato de potasio (3.35 g, 24.2 mmol) y acetona (60 ml) se agitó durante 3 días en condiciones de reflujo. Se agregó agua (120 ml) a la mezcla, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.45 g, 79%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.31 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.66 (2 H, s), 6.85 (1 H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.58 - 7.67 (2 H, m), 7.70 - 7.80 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 77.

Producción de etil 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

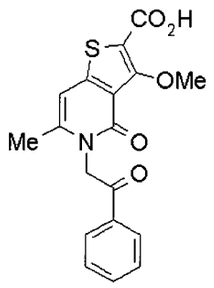


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (585 mg, 54%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 (1.00 g, 2.69 mmol), DBU (604 µl, 4.04 mmol) y yodoetano (323 µl, 4.04 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.23 - 1.35 (6 H, m), 2.31 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.67 (2 H, s), 6.84 (1 H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.57 - 7.67 (2 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 78.

Producción de ácido 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

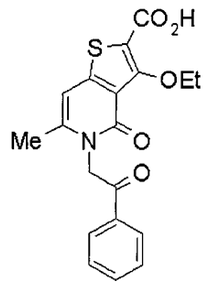


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (1.25 g, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 76 (2.00 g, 5.19 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3 ml) y etanol (21 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.31 (3 H, m), 3.86 (3 H, s), 5.66 (2 H, s), 6.83 (1 H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (2 H, m), 13.07 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 79.

Producción de ácido 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

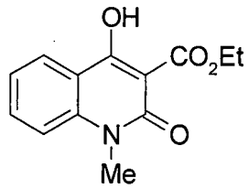


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (311 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (500 mg, 1.25 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.30 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.66 (2 H, s), 6.82 (1 H, s), 7.58 - 7.66 (2 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (2 H, m), 13.05 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 80.

Producción de etil 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



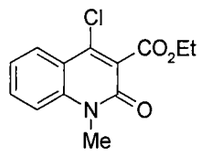
A una solución de malonato de dietilo (68.0 g, 0.425 mol) en DMF (400 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 10.8 g, 0.30 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min y a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó anhídrido N-metilisatoico (50.8 g, 0.287 mol) a la mezcla resultante en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a 12°C durante 3 hrs. Se agregó diisopropil éter (500 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por

filtración y se lavó con diisopropil éter. El sólido obtenido se suspendió en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (500 ml), se agregó ácido clorhídrico 5N (60 ml) gota a gota, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto del título (41.4 g, 58%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.51 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.23 - 7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.69 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 14.21 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 81.

Producción de etil 4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



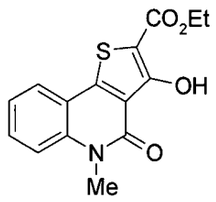
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 80 (58.0 g, 0.235 mol) y oxicloruro de fósforo (33 ml, 0.35 mol) se agitó a 11°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregaron agua helada y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución 1N de hidróxido de sodio (3 veces) y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (47.7 g, 76%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 4.48 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.35 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.0 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.68 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

203

Ejemplo de Referencia 82.

Producción de etil 3-hidroxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

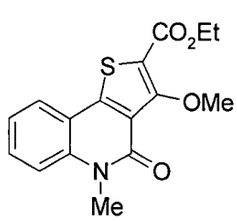


Una solución al 20% (23.2 g, 68 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (70 ml), se agregó tioglicolato de etilo (9.0 ml, 82 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 81 (9.04 g, 34.0 mmol) se agregó a esta mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (40 ml) enfrió con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (9.12 g, 88%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, ddd, J = 7.9, 7.2, 0.8 Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.63 (1H, ddd, J = 8.6, 7.2, 1.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 10.76 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 83.

Producción de etil 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

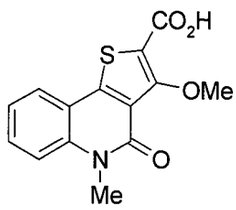


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (3.04 g, 10.0 mmol) en DMF (30 ml) se agregó DBU (1.65 ml, 11 mmol), y se agregó yodometano (0.81 ml, 13 mmol) a la solución obtenida enfrió con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 hrs, se agregó agua y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Esto se disolvió en etanol con calor, se trató con carbón activado, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional dos veces con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de etanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.51 g, 48%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 - 7.31 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 8.7, 7.3, 1.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 84.

Producción de ácido 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



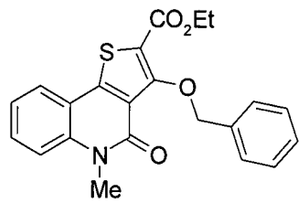
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 83 (1.90 g, 5.99 mmol) en THF (20 ml) y etanol (20 ml) se agregó solución 5N de hidróxido de sodio (2.4 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (13 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y recristalizó

a partir de metanol para dar el compuesto del título (1.14 g, 66%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.66 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.95 (3H, s), 7.30 - 7.37 (1H, m), 7.58 - 7.71 (2H, m), 7.94 - 8.00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 85.

Producción de etil 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

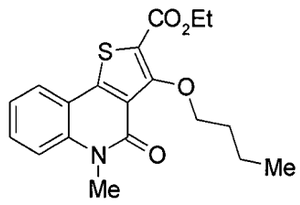


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DBU (0.592 ml, 3.96 mmol), y se agregó bencilbromuro (0.510 ml, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para dar el compuesto del título (980 mg, 75%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.34 (2H, s), 7.24 - 7.34 (5H, m), 7.59 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.63 - 7.69 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 86.

Producción de etil 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

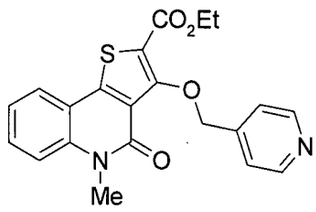


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DBU (0.592 ml, 3.96 mmol), y se agregó 1-yodobutano (0.488 ml, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para dar el compuesto del título (1.05 g, 89%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50 - 1.66 (2H, m), 1.87 - 1.99 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.27 (1H, ddd, J = 8.0, 7.1, 0.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 87.

Producción de etil 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

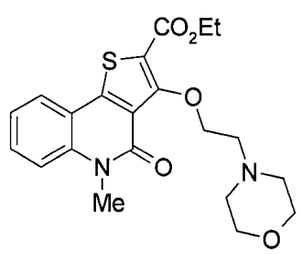


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.18 ml, 7.89 mmol), y 4-(clorometil)piridina clorhidrato (704 mg, 4.29 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs, a 45°C durante 2 hrs, y a 6°C durante 18 hrs. Se agregaron DBU (1.18 ml, 7.89 mmol) y 4-(clorometil)piridina clorhidrato (704 mg, 4.29 mmol), y la mezcla se agitó a 6°C durante 10 hrs. Se agregaron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (678 mg, 53%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.36 (2H, s), 7.27 - 7.34 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 - 7.65 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.8, 1,2 Hz), 8.61 - 8.65 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 88.

Producción de etil 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

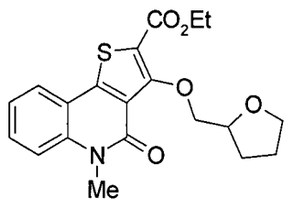


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.18 ml, 7.89 mmol), y se agregó 4-(2-cloroetil)morfolina, clorhidrato (798 mg, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 hrs. Se agregaron cloroformo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (2.16 g, 85%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (4H, amplio t, J = 4.7 Hz), 2.96 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.72 (4H, mplio t, J = 4.7 Hz), 3.74 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.24 - 7.31 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.5 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 89

Producción de etil 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



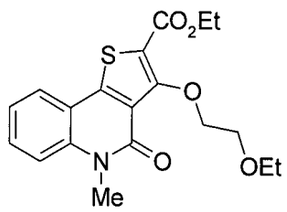
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (0.740 ml, 4.95 mmol), y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (90% que contiene) (0.617 ml, 4.9 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 4°C durante 19 hrs y a 8°C durante 23 hrs, se agregaron DBU (0.740 ml, 4.95 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (90% que contenía) (0.617 ml, 4.9 mmol), y la mezcla se agitó a 8°C durante 66 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica

se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/17 - 2/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (821 mg, 64%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84 - 2.19 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 - 3.85 (1H, m), 3.89 - 3.98 (1H, m), 4.22 - 4.49 (5H, m), 7.27 (1H, ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 90.

Producción de etil 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



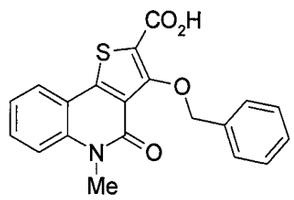
a suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.48 ml, 9.90 mmol), y 1-bromo-2-etoxietano (1.12 ml, 9.93 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 6°C durante 24 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de

etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (986 mg, 80%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.59 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.40 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.46 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.30 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 91.

Producción de ácido 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

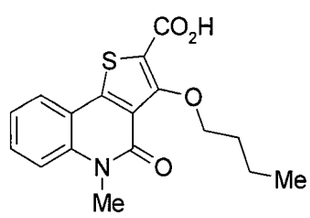


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 85 (867 mg, 2.20 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.88 ml, 4.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (5.0 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (665 mg, 83%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.69 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.30 - 7.31 (4H, m), 7.57 - 7.72 (4H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 13.31 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 92.

Producción de ácido 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

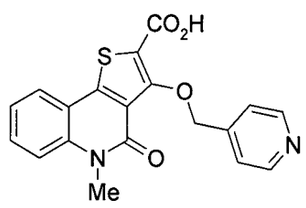


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 86 (923 mg, 2.57 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.0 ml, 5.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. ácido clorhídrico 1N (6.0 ml) se agregó a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (872 mg, cuantitativo).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.41 - 1.55 (2H, m), 1.71 - 1.82 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.16 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.54 - 7.70 (2H, m), 7.91 - 7.98 (1H, m), 13.21 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 93.

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

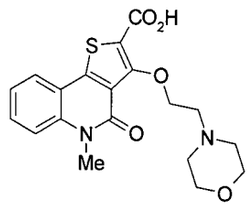


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 87 (723 mg, 1.83 mmol) en THF (6 ml) y etanol (6 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.74 ml, 3.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (3.7 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (424 mg, 63%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.67 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.59 - 7.72 (4H, m), 7.98 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.59 (2H, dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 94.

Producción de ácido 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

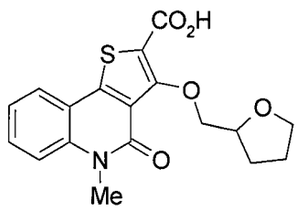


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 88 (832 mg, 2.00 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.80 ml, 4.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (4.0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con agua, y concentró bajo presión reducida. Metanol se agregó al residuo y la mezcla se concentró bajo presión reducida, y se cristalizó a partir de agua-metanol para dar el compuesto del título (477 mg, 61%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.00 - 3.20 (6H, m), 3.67 (3H, s), 3.84 (4H, amplio t, J = 4.4 Hz), 4.53 (2H, amplio t, J = 5.0 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 8.0, 6.3, 1.8 Hz), 7.55 - 7.67 (2H, m), 7.88 - 7.91 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 95.

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 89 (728 mg, 1.88 mmol) en THF (6 ml) y etanol (6 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.76 ml, 3.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (3.8 ml) a la mezcla de reacción y

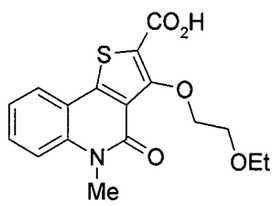
213

la mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosos, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto del título (659 mg, 97%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.73 - 2.04 (4H, m), 3.56 - 3.78 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02 - 4.10 (1H, m), 4.19 - 4.30 (2H, m), 7.29 - 7.37 (1H, m), 7.57 - 7.71 (2H, m), 7.92 - 7.99 (1H, m), 13.20 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 96.

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



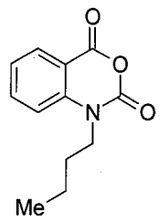
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 90 (826 mg, 2.20 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.88 ml, 4.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs, se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (4.4 ml, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 5°C durante 3.5 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y secó al aire para dar el compuesto del título (719 mg, 94%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.03 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.33 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.58 - 7.71 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 13.21 (1H, s amplio).

214

Ejemplo de Referencia 97.

Producción de 1-butil-2H-3,1-benzooxazin-2,4(1H)-diona.

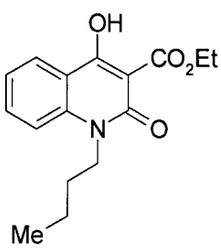


A una solución de anhídrido isatoico (8.16 g, 50.0 mmol) en DMF (100 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.00 g, 55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se agregó 1-Yodobutano (8.5 ml, 75 mmol) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 hrs. Se agregó agua helada a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.5 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.69 - 1.81 (2H, m), 4.02 - 4.10 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 98.

Producción de etil 1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



A una solución de malonato de dietilo (12.0 g, 74.9 mmol) en DMF (70 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.00 g, 55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. una solución del compuesto del

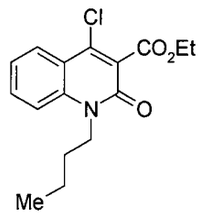
215

Ejemplo de Referencia 97 (10.5 g) en DMF (20 ml) se agregó gota a gota a la mezcla resultante, y la mezcla se agitó a 12°C durante 6 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua helada al residuo y la fase acuosa obtenida se lavó con dietil éter. La fase acuosa se acidificó en forma débil con ácido clorhídrico 5N (12 ml) enfrió con hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/9 - 1/2) para dar el compuesto del título (9.96 g, 69%, 2 etapas) como un sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.482 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.485 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64 - 1.76 (2H, m), 4.17 - 4.26 (2H, m), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 14.20 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 99.

Producción de etil 1-butil-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



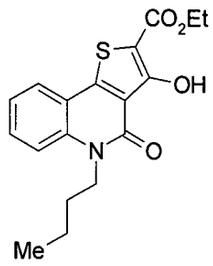
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 98 (9.73 g, 33.6 mmol) y oxicloruro de fósforo (4.7 ml, 50 mmol) se agitó a 11°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y agua helada y acetato de etilo se agregaron. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio y agua (dos veces), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se

sometió a cromatografía en columna con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/9 - 1/3), y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y se lavaron con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y agua (dos veces). Se eliminó por filtración el material insoluble y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (6.07 g, 59%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.42 - 1.56 (2H, m), 1.67 - 1.79 (2H, m), 4.23 - 4.31 (2H, m), 4.47 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.2, 0.9 Hz), 7.37 - 7.31 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 100.

Producción de etil 5-butil-3-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



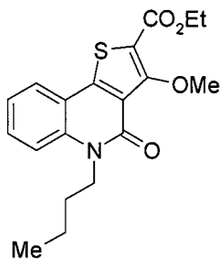
Una solución al 20% (16.0 g, 47 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (45 ml), se agregó tioglicolato de etilo (6.2 ml, 55 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 99 (7.21 g, 23.4 mmol) se agregó a esta mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (25 ml) enfrió con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (6.44 g, 80%).

217

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.44 - 1.58 (2H, m), 1.71 - 1.83 (2H, m), 4.29 - 4.36 (2H, m), 4.41 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.32 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz), 7.33 - 7.38 (1H, m), 7.61 (1H, ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 10.81 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 101.

Producción de etil 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

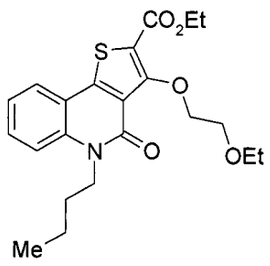


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 100 (3.11 g, 9.00 mmol) en DMF (30 ml) se agregó DBU (1.62 ml, 10.8 mmol), y se agregó yodometano (1.12 ml, 18.0 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs, se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional dos veces con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1.03 g, 32%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.69 - 1.81 (2H, m), 4.14 (3H, s), 4.28 - 4.36 (2H, m), 4.40 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.57 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.4 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 102.

Producción de etil 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



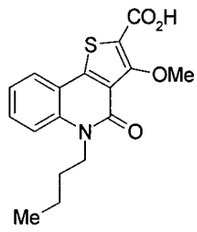
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 100 (1.14 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.48 ml, 9.90 mmol), y 1-bromo-2-etoxietano (1.12 ml, 9.93 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 6°C durante 30 hrs y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2) para dar el compuesto del título (1.28 g, 93%) como un sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 - 1.57 (2H, m), 1.65 - 1.79 (2H, m), 3.58 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 5.6, 4.7 Hz), 4.30 (2H, amplio t, J = 7.8 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.21 - 7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 8.5, 7.1, 1.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 103.

Producción de ácido 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

219

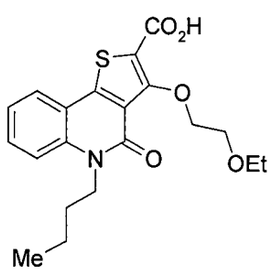


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 101 (1.81 g, 5.04 mmol) en THF (15 ml) y etanol (15 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (2.0 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregaron ácido clorhídrico 1N (15 ml) y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar un sólido. El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo y el sólido obtenido con anterioridad se combinaron, y la mezcla se recristalizó a partir de metanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.43 g, 86%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.56 - 1.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.60 - 7.71 (2H, m), 7.95 - 8.00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 104.

Producción de ácido 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



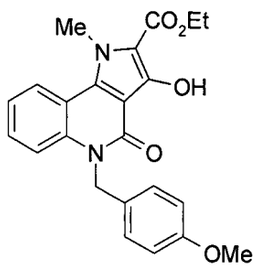
220

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 102 (1.16 g, 2.78 mmol) en THF (9 ml) y etanol (9 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.12 ml, 5.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs, se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (4.48 ml, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 5°C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (965 mg, 89%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.02 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.43 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz), 1.56 - 1.68 (2H, m), 3.43 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.24 - 4.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.59 - 7.71 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 13.20 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 105.

Producción de etil 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



221

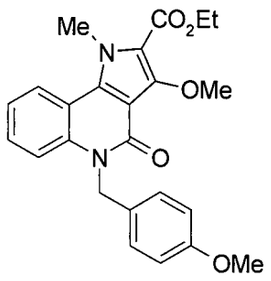
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato (14.7 g, 63%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (19.2 g, 51.6 mmol).

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 26, el compuesto del título (10.35 g, 49%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato (14.73 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.47 (2H, s), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, *J* = 3.3 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 106.

Producción de etil 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



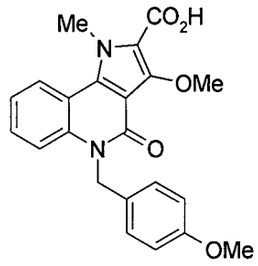
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (6.51 g, 61%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 105 (10.4 g, 25.5 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.26 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.51 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 - 7.31(1H, m), 7.37 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

222

Ejemplo de Referencia 107.

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

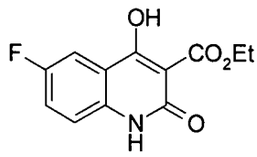


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 28, el compuesto del título (5.67 g, 96%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 106 (6.5 g, 15.5 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.70 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.28 (3H, s), 5.51 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 - 7.30(1H, m), 7.36 (2H, d, *J* = 3.9 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 12.90 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 110.

Producción de etil 6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



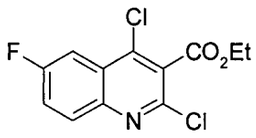
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (8.60 g, 56%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del etil 2-amino-5-fluorobenzoato (10.3 g, 61 mmol), malonato de dietilo (9.2 ml, 61.0 mmol), una solución al 20% (21.0 g, 61.0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (70 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.31 - 7.32 (1H, m), 7.75 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz), 11.02 (1H, s amplio), 14.31 (1H, s).

223

Ejemplo de Referencia 111.

Producción de etil 2,4-dicloro-6-fluoroquinolin-3-carboxilato.

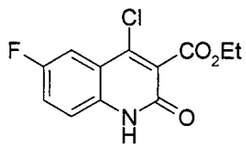


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.2 g, 96%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 110 (2.0 g, 7.8 mmol) y oxicloruro de fósforo (9.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.54 - 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 112.

Producción de etil 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

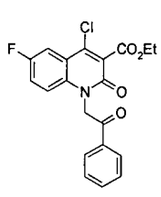


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (1.6 g, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 111 (2.2 g, 7.5 mmol), acetato de sodio (615 mg, 7.5 mmol) y ácido acético (20 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.51 (3H, m), 4.46 - 4.57 (2H, m), 7.36 - 7.36 (2H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz), 12.36 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 113.

Producción de etil 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

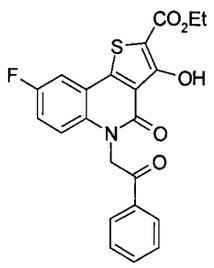


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (1.3 g, 57%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 112 (1.6 g, 5.9 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 248 mg, 6.2 mmol), bromuro de fenacilo (1.3 g, 6.5 mmol) y DMF (20 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz), 7.27 - 7.38 (1H, m), 7.39 - 7.61 (2H, m), 7.63 - 7.73 (1H, m), 7.80 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz), 8.02 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 114.

Producción de etil 8-fluoro-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



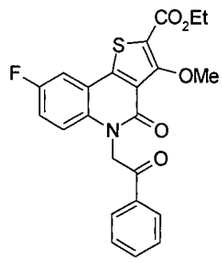
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (1.3 g, 94%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 113 (1.3 g, 3.3 mmol), una solución al 20% (2.3 g, 6.7 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (0.97 g, 8.0 mmol) y etanol (14 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.02 (2H, s), 7.37 - 7.58 (1H, m), 7.59 - 7.70 (3H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz), 8.11 - 8.21 (2H, m), 10.52 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 115.

Producción de etil 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

225

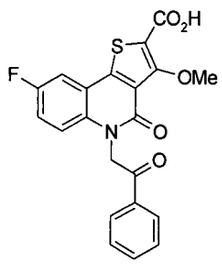


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (880 mg, 65%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 114 (1.3 g, 3.1 mmol), yodometano (0.31 ml, 5.0 mmol), DBU (0.75 ml, 5.0 mmol) y DMF (40 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.12 (3H, s), 4.42 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.84 (2H, s), 6.98 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz), 7.16 - 7.25 (1H, m), 7.39 - 7.60 (3H, m), 7.64 - 7.72 (1H, m), 8.03 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 116.

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

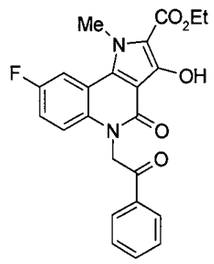


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (602 mg, 73%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 115 (880 mg, 2.0 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (5.7 ml), etanol (32 ml) y THF (9.1 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.92 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.39 - 7.60 (2H, m), 7.60 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.91 - 8.01 (1H, m), 8.12 - 8.23 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 117.

Producción de etil 8-fluoro-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

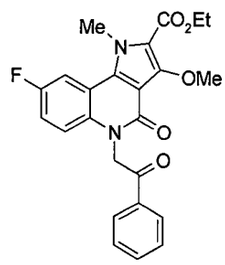


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, el compuesto del título (4.1 g, 83%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 113 (4.6 g, 12 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (4.5 g, 30 mmol), trietilamina (6.0 ml, 43 mmol), etanol (35 ml), una solución al 20% (3.4 g, 9.9 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (35 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, J = 8.9 Hz), 4.26 - 4.42 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.33 - 7.50 (2H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.03 - 8.23 (3H, m), 9.01 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 118.

Producción de etil 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



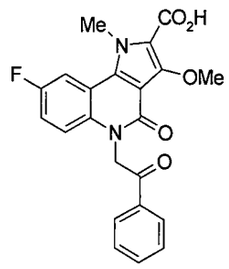
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 117 (3.4 g, 8.0 mmol), ácido dimetilsulfúrico (1.1 ml, 12 mmol) y DBU (2.4 ml, 16 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs. Se agregaron ácido dimetilsulfúrico (1.1 ml, 12 mmol) y DBU (2.4 ml, 16 mmol) a la mezcla de

reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregaron ácido dimetilsulfúrico (0.75 ml, 8.0 mmol) y DBU (1.8 ml, 11 mmol) en forma adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 hrs, se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.8 g, 80%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.21 - 4.42 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.28 - 7.51 (2H, m), 7.55 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.98 - 8.39 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 119.

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



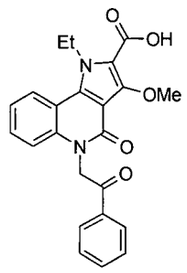
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (2.4 g, 90%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 118 (2.8 g, 6.4 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.85 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.19 - 7.39 (2H, m), 7.53 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.97 - 8.26 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 120.

Producción de ácido 1-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

228



A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (1.0 g, 2.7 mmol), N-etilglicina etil éster clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (3.8 ml, 27 mmol) en n-butanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 hrs. Se agregó N- etil éster de etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 hrs. Se agregaron etil éster de N-etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (0.41 ml, 3.0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 hrs, y etil éster de N-etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (0.41 ml, 3.0 mmol) se agregaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. Una mezcla de el sólido obtenido y una solución al 20% (777 mg, 2.3 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. Una solución al 20% (777 mg, 2.3 mmol) de etóxido de sodio en etanol se agregó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 5N, y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, se secó bajo presión reducida, y recristalizó a partir de DMF-dietil éter. A una solución de el sólido obtenido y DBU (0.19 ml, 1.3 mmol) en DMF (8.0 ml) se agregó ácido dimetilsulfúrico (0.092 ml, 0.97 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron DBU (0.19

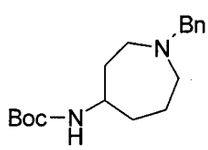
229

ml, 1.3 mmol) y ácido dimetilsulfúrico (0.092 ml, 0.97 mmol) en forma adicional enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs, y se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. Una solución mixta del sólido obtenido y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1.4 ml) en THF (2.3 ml)-etanol (8.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregó solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (0.70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 hrs. Se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (0.14 ml) en forma adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y concentró bajo presión reducida, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 16%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.51 (3H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.33 (2H, m), 7.34 - 7.54 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.83 (1H, m), 8.01 - 8.45 (3H, m), 12.89 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 121.

Producción de *terc*-butil (1-bencilazepan-4-il)carbamato.



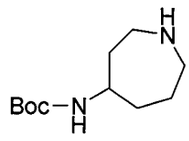
A una solución de 1-bencilazepan-4-amina (400 mg, 2.0 mmol) y trietilamina (0.82 ml, 5.9 mmol) en THF (5.0 ml) se agregó di-*terc*-butilo dicarbonato (591 mg, 2.7 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno

carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=10/90 - 100/0) para dar el compuesto del título (447 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.53 - 1.77 (5H, m), 1.78 - 1.93 (1H, m), 2.37 - 2.58 (2H, m), 2.61 - 2.83 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73 - 4.00 (1H, m), 4.92 - 5.27 (1H, m), 7.07 - 7.34 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 122.

Producción de *terc*-butilo azepan-4-ilcarbamato.

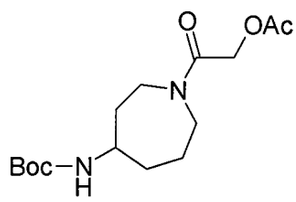


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 121 (447 mg, 1.5 mmol) y paladio-carbón (65 mg) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el paladio-carbón por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), se agregó paladio-carbón (120 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el paladio-carbón por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (315 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 - 1.76 (13H, m), 1.78 - 2.07 (2H, m), 2.39 - 2.70 (1H, m), 2.71 - 3.04 (4H, m), 3.66 - 3.94 (1H, m), 4.60 - 5.01 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 123.

Producción de 2-{4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]azepan-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

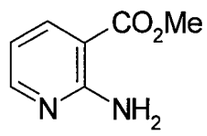


Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (220 mg, 96%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 122 (157 mg, 0.73 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 - 1.55 (11H, m), 1.61 - 2.00 (4H, m), 2.07 - 2.23 (4H, m), 3.21 - 3.77 (4H, m), 4.35 - 4.59 (1H, m), 4.59 - 4.81 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 124.

Producción de metil 2-aminopiridin-3-carboxilato.

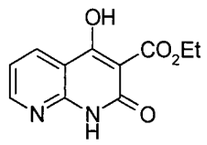


A una solución de ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico (4.3 g, 31 mmol) en metanol (62 ml) se agregó gota a gota ácido sulfúrico (31 ml) enfrió con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 7°C durante 15 hrs, y se neutralizó con bicarbonato de sodio enfrió con hielo. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se combinaron, y se lavó con salmuera. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.3 g, 90%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 6.38 (2H, amplio. s), 6.63 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 7.7, 1.9 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 4.7, 1.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 125.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

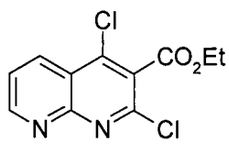


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (2.6 g, 53%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 124 (3,1 g, 21 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 8.22 - 8.38 (1H, m), 8.60 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz), 11.86 (1H, s), 13.29 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 126.

Producción de etil 2,4-dicloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

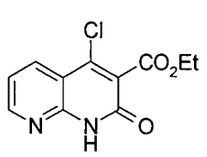


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.3 g, 77%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 125 (2.6 g, 11 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.56 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz), 8.62 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 9.21 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 127.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.



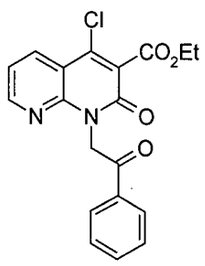
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (1.5 g, 71%) se obtuvo como un sólido

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 126 (2.2 g, 8.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 8.69 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz), 12.88 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 128.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

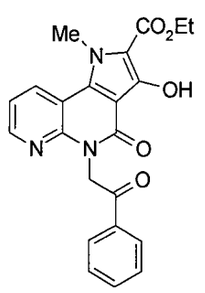


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (1.1 g, 51%) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 127 (1.5 g, 5.7 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.48 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.38 - 7.58 (2H, m), 7.59 - 7.69 (1H, m), 8.02 - 8.12 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 8.54 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 129.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato.



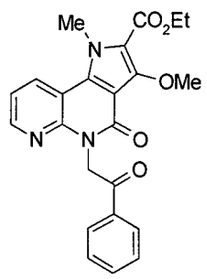
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, el

compuesto del título (653 mg, 55%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 128 (1.1 g, 2.9 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.36 (3H, s), 4.46 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.00 (2H, s), 7.20 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 7.35 - 7.58 (2H, m), 7.58 - 7.69 (1H, m), 8.02 - 8.15 (2H, m), 8.33 - 8.51 (2H, m), 8.70 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 130.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato.

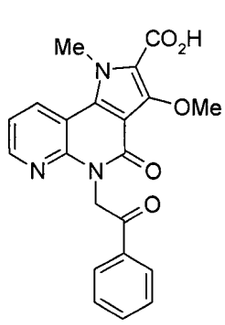


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 115, el compuesto del título (420 mg, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 129 (512 mg, 1.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 - 4.44 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz), 7.55 - 7.69 (2H, m), 7.68 - 7.82 (1H, m), 8.06 - 8.24 (2H, m), 8.46 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz), 8.75 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 131.

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxílico.



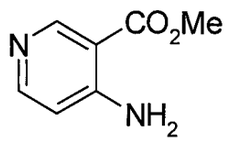
235

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (264 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 130 (380 mg, 0.91 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.90 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 7.54 - 7.68 (2H, m), 7.69 - 7.81 (1H, m), 8.03 - 8.27 (2H, m), 8.33 - 8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 13.04 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 132.

Producción de metil 4-aminopiridin-3-carboxilato.

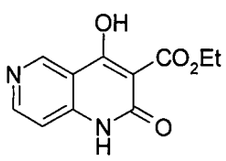


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 124, el compuesto del título (4.9 g, 89%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (5.0 g, 36 mmol), ácido sulfúrico (36 ml) y metanol (72 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.91 (3H, s), 6.20 (2H, amplio, s), 6.51 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.90 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 133.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.



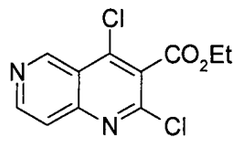
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (3.5 g, 49%) se obtuvo como un polvo amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 132 (4.7 g, 31 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.26 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.50 (1H, d, *J* =

6.0 Hz), 8.92 - 9.09 (1H, m), 11.66 (1H, amplio, s).

Ejemplo de Referencia 134.

Producción de etil 2,4-dicloro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

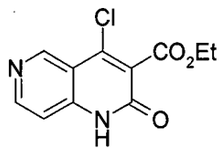


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.7 g, 66%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 133 (3.5 g, 15 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.56 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 5.9, 0.8 Hz), 8.92 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.66 (1H, d, *J* = 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 135.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

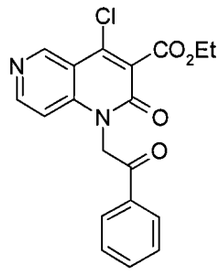


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (733 mg, 30%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 134 (2.6 g, 9.7 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 9.06 (1H, s), 12.72 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 136.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

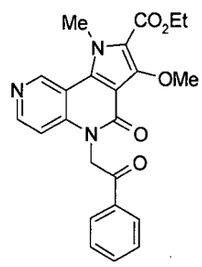


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (344 mg, 33%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 135 (710 mg, 2.8 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.73 (2H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 7.39 - 7.63 (2H, m), 7.64 - 7.79 (1H, m), 7.95 - 8.19 (2H, m), 8.64 (1H, s amplio), 9.30 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 137.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxilato.



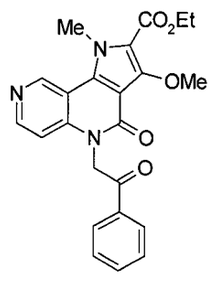
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 136 (574 mg, 1.6 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol), trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol), y etanol (29 ml) se calentó a reflujo durante 2.5 hrs. Etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol) y trietilamina (0.43 ml, 3,1 mmol) se agregaron en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 5.5 hrs. Se agregaron etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol) y trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 46 hrs. Se agregó trietilamina (0.65

ml, 4.7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. Se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 hrs. Se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se acidificó con solución acuosa al 20% de ácido cítrico y se agitó durante 30 min enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. El sólido se lavó con solvente mixto de acetato de etilo-hexano y hexano para dar el compuesto del título (485 mg, 77%) como un polvo marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.27 - 4.43 (5H, m), 5.91 (2H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.08 - 8.23 (2H, m), 8.50 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.07 (1H, s amplio), 9.49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 138.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxilato.



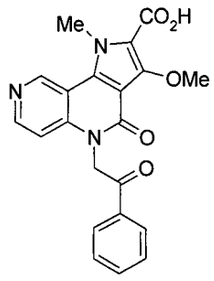
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 115, el compuesto del título (313 mg, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 137 (471 mg, 1.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 6.0 Hz),

3.88 (3H, s), 4.28 - 4.40 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 8.11 - 8.22 (2H, m), 8.51 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 9.52 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 139.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxílico ácido.

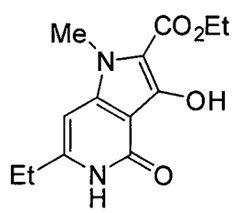


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (259 mg, 92%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 138 (301 mg, 0.72 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.87 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.57 - 7.70 (2H, m), 7.71 - 7.83 (1H, m), 8.07 - 8.26 (2H, m), 8.49 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.51 (1H, s), 13.01 (1H, amplio, s).

Ejemplo de Referencia 140

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (4.87 g, 85%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (5.00 g, 21.8 mmol).

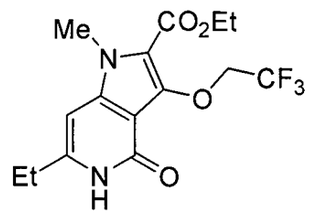
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz),

240

1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.39 - 2.49 (2 H, m), 3.73 (3 H, s), 4.29 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.25 (1 H, s), 8.87 (1 H, s amplio), 10.81 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 141.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

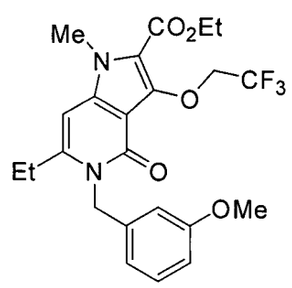


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 140 (200 mg, 0.757 mmol), carbonato de cesio (271 mg, 0.832 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.109 ml, 0.757 mmol), dimetil sulfóxido (2.0 ml) y DMF (2.0 ml) se agitó a 6°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y diisopropil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (161 mg, 61%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.27 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.51 - 2.56 (2 H, m), 3.79 (3 H, s), 4.24 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.97 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.38 (1 H, s), 11.06 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 142.

Producción de etil 6-etil-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

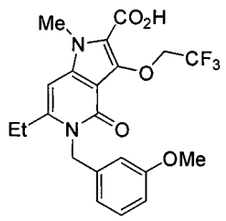


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (500 mg, 1.44 mmol), *terc*-butóxido de sodio (180 mg, 1.87 mmol), bromuro de litio (250 mg, 2.88 mmol), 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0.313 ml, 2.16 mmol), DME (8.0 ml) y DMF (2.0 ml) se agitó a 6°C durante 13 hrs. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/97 - 70/30) para dar el compuesto del título (508 mg, 76%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 - 1.36 (6 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.28 (2 H, s amplio), 6.44 - 6.67 (3 H, m), 6.74 - 6.95 (1 H, m), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 143.

Producción de ácido 6-etil-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (333 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 142 (508 mg, 1.09 mmol).

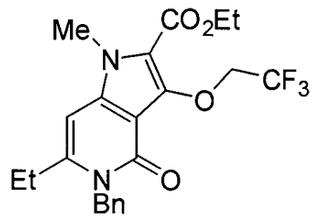
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.87 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.30 (2 H, s amplio), 6.43 - 6.67 (3 H, m), 6.81 (1 H, dd, *J* = 7.9, 2.3 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.9 Hz), 12.70 (1 H, s

242

amplio).

Ejemplo de Referencia 144.

Producción de etil 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

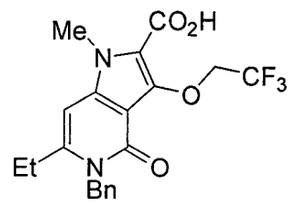


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (312 mg, 62%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y bromuro de bencilo (0.207 ml, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.34 (2 H, s amplio), 6.54 (1 H, s), 7.03 - 7.09 (2 H, m), 7.20 - 7.27 (1 H, m), 7.28 - 7.36 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 145.

Producción de ácido 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



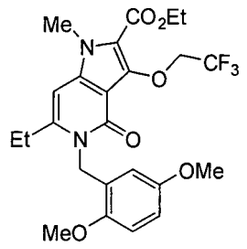
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (213 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 144 (312 mg, 0.715 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.87 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz),

5.34 (2 H, s amplio), 6.52 (1 H, s), 7.01 - 7.10 (2 H, m), 7.17 - 7.39 (3 H, m), 12.73 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 146.

Producción de etil 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

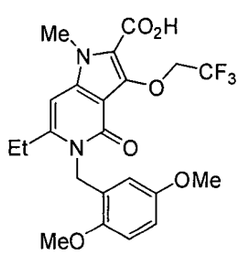


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (121 mg, 21%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 2-(clorometil)-1,4-dimetoxibenceno (325 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.87 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.19 (2 H, s amplio), 5.93 (1 H, d, J = 3.0 Hz), 6.58 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, J = 8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 147.

Producción de ácido 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



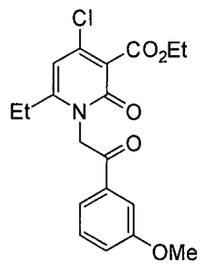
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (82.7 mg, 72%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 146 (121 mg, 0.244 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.85 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.19 (2 H, s amplio), 5.92 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.56 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.74 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 148.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-1-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

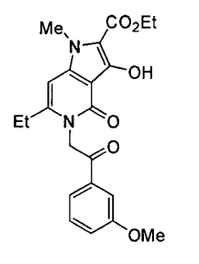


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (879 mg, 53%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (1.00 g, 4.35 mmol) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (1.99 g, 8.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ 1.13 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.38 - 7.59 (2 H, m), 7.66 - 7.74 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 149.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

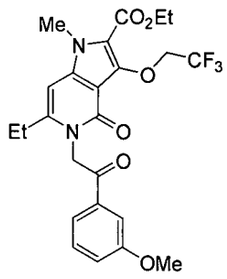


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (526 mg, 55%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 148 (879 mg, 2.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.26 - 7.36 (1 H, m), 7.38 - 7.60 (2 H, m), 7.68 - 7.76 (1 H, m), 8.89 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 150.

Producción de etil 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



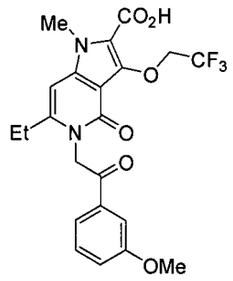
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 149 (470 mg, 1.14 mmol), carbonato de cesio (446 mg, 1.37 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.197 ml, 1.37 mmol) y DMF (4.7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, diisopropil éter y etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (423 mg, 75%) como un polvo verde.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.83 - 3.90 (6 H, m), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.38 - 7.61 (2 H, m),

7.68 - 7.76 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 151.

Producción de ácido 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

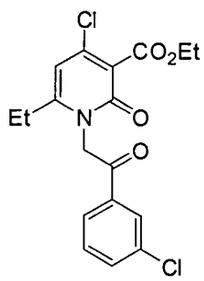


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (300 mg, 86%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 150 (370 mg, 0.748 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.83 - 3.91 (6 H, m), 4.82 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.26 - 7.37 (1 H, m), 7.37 - 7.62 (2 H, m), 7.67 - 7.83 (1 H, m), 12.70 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 152.

Producción de etil 4-cloro-1-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



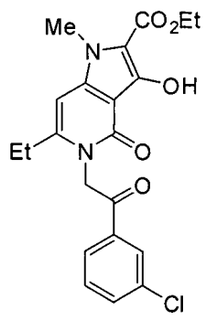
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (486 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (1.50 g, 6.53 mmol) y 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (2.02 g, 8.65

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.45 (1 H, s), 7.59 - 7.70 (1 H, m), 7.77 - 7.86 (1 H, m), 8.00 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 153.

Producción de etil 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

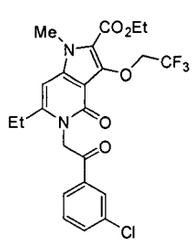


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (460 mg, 87%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 152 (486 mg, 1.27 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.53 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.61 - 7.68 (1 H, m), 7.80 (1 H, ddd, *J* = 7.8, 2.0, 0.9 Hz), 8.05 (1 H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 8.13 (1 H, t, *J* = 2.0 Hz), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 154.

Producción de etil 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

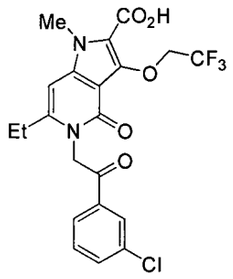


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (348 mg, 63%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 153 (460 mg, 1.10 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.56 (1 H, s), 7.61 - 7.69 (1 H, m), 7.78 - 7.84 (1 H, m), 8.03 - 8.09 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 155.

Producción de ácido 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

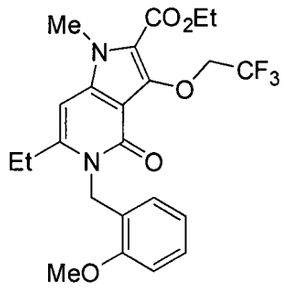


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (192 mg, 59%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 154 (348 mg, 0.698 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.81 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.58 - 7.71 (1 H, m), 7.76 - 7.86 (1 H, m), 8.00 - 8.10 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 12.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 156.

Producción de etil 6-etil-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

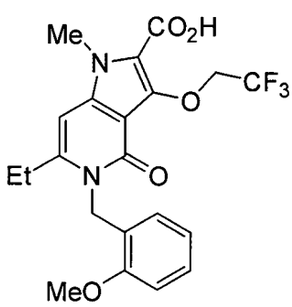


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (138 mg, 26%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-(clorometil)-2-metoxibenceno (272 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.22 (2 H, s amplio), 6.41 (1 H, dd, *J* = 7.5, 1,2 Hz), 6.57 (1 H, s), 6.82 (1 H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz), 7.01 - 7.09 (1 H, m), 7.18 - 7.28 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 157.

Producción de 6-etil-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico ácido.

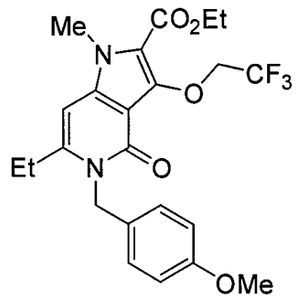


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (104 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 156 (138 mg, 0.296 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.53 - 2.60 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.84 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.22 (2 H, s amplio), 6.40 (1 H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz), 6.55 (1 H, s), 6.82 (1 H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz), 7.00 - 7.11 (1 H, m), 7.16 - 7.31 (1 H, m), 12.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 158.

Producción de etil 6-etil-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



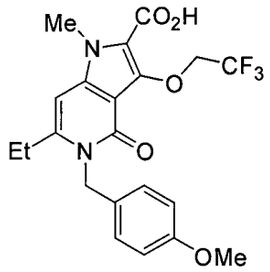
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (175 mg, 43%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (300 mg, 0.866 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0.175 ml, 1.30 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.90 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.26 (2 H, s amplio), 6.51 (1 H, s), 6.82 - 6.92 (2 H, m), 6.97 - 7.08 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 159.

Producción de ácido 6-etil-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

251

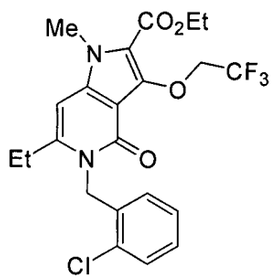


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (157 mg, 96%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 158 (175 mg, 0.375 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.26 (2 H, s amplio), 6.49 (1 H, s), 6.81 - 6.92 (2 H, m), 6.96 - 7.09 (2 H, m), 12.70 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 160.

Producción de etil 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



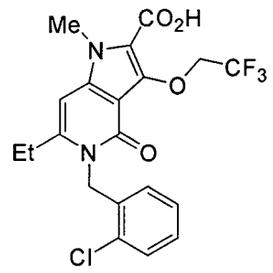
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (163 mg, 30%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (0.226 ml, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.53 - 2.62 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s), 6.55 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 6.62 (1 H, s), 7.21 - 7.33 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz).

252

Ejemplo de Referencia 161.

Producción de ácido 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

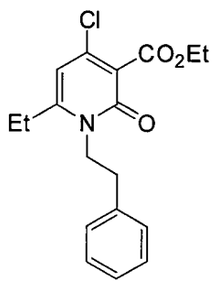


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (138 mg, 90%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 160 (163 mg, 0.346 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s), 6.50 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz), 6.60 (1 H, s), 7.22 - 7.33 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 12.76 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 162.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (480 mg, 16%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (2.00 g, 8.71 mmol) y (2-bromoetil)benceno (1.77 ml, 11.3 mmol).

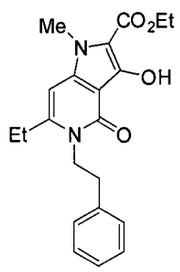
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz),

253

1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 2.85 - 2.93 (2 H, m), 4.07 - 4.15 (2 H, m), 4.29 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 6.30 (1 H, s), 7.19 - 7.28 (3 H, m), 7.28 - 7.38 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 163.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

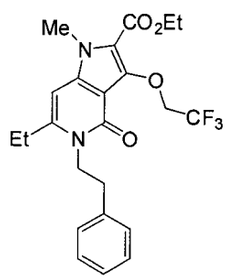


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (481 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 162 (480 mg, 1.44 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 2.80 - 2.94 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.01 - 4.16 (2 H, m), 4.30 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 6.34 (1 H, s), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 8.94 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 164.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



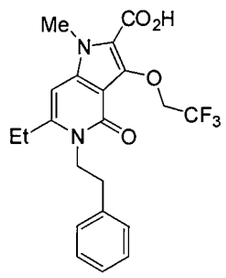
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (185 mg, 31%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 163 (482 mg, 1.31 mmol).

254

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.67 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.82 - 2.94 (2 H, m), 3.82 (3 H, s), 4.10 - 4.20 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.90 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.46 (1 H, s), 7.15 - 7.38 (5 H, m).

Ejemplo de Referencia 165.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

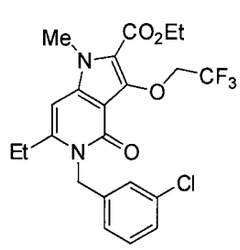


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (143 mg, 83%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 164 (185 mg, 0.411 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.66 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.81 - 2.94 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 4.05 - 4.30 (2 H, m), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.44 (1 H, s), 7.09 - 7.38 (5 H, m), 12.67 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 166.

Producción de etil 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



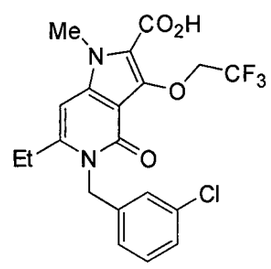
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (325 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400

mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-3-(clorometil)benceno (357 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.33 (2 H, s amplio), 6.56 (1 H, s), 6.96 - 7.05 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 7.27 - 7.33 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 167.

Producción de ácido 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

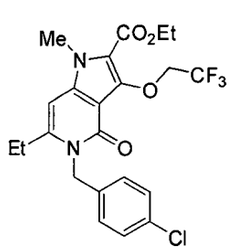


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (281 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 166 (325 mg, 0.690 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.34 (2 H, s amplio), 6.54 (1 H, s), 6.95 - 7.05 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 7.26 - 7.33 (2 H, m), 12.74 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 168.

Producción de etil 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

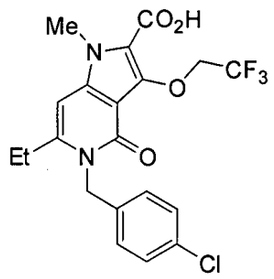


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (213 mg, 39%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (357 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s amplio), 6.55 (1 H, s), 7.03 - 7.16 (2 H, m), 7.66 - 7.33 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 169.

Producción de ácido 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

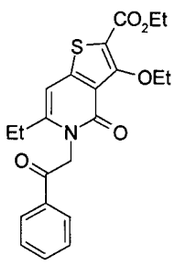


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (188 mg, 94%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 168 (213 mg, 0.452 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s amplio), 6.53 (1 H, s), 7.01 - 7.20 (2 H, m), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 12.75 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 170.

Producción de etil 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

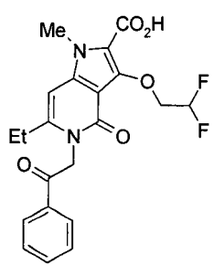


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, etil 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 39 (3.6 g, 10.3 mmol), tioglicolato de etilo (14.4 ml, 103 mmol) y trietilamina (2.3 ml, 20.6 mmol). El Compuesto del título (900 mg, 47%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del etil 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato obtenido de este modo (1.8 g, 4.7 mmol) por un método similar al del Ejemplo de Referencia 43.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.23 - 1.36 (6 H, m), 2.61 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.14 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.65 (2 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.62 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.12 (2 H, d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 171.

Producción de ácido 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

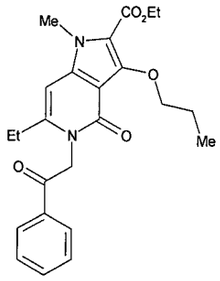


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, etil 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (500 mg, 1.31 mmol), 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (336 mg, 1.57 mmol) y carbonato de cesio (554 mg, 1.70 mmol). El Compuesto del título (314 mg, 83%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido etil 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (400 mg, 0.90 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.40 (2 H, td, *J* = 14.6, 1.2 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.26 (1 H, tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz), 6.77 (1H, s), 7.58 - 7.76 (3 H, m), 8.12 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz), 12.50 - 12.70 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 172.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



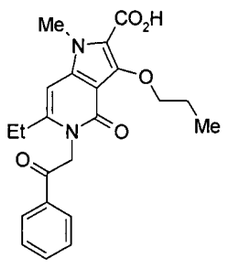
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, el compuesto del título (177 mg, 83%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (191 mg, 0.50 mmol), dipropil sulfato (364 mg, 2.0 mmol), carbonato de potasio (414 mg, 3.0 mmol) y acetona (20 ml).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.40 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.75 - 1.89 (2H, m),

2.51 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.21 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.19 (1 H, s), 7.37 - 7.56 (2 H, m), 7.59 - 7.67 (1 H, m), 8.02 - 8.09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 173.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

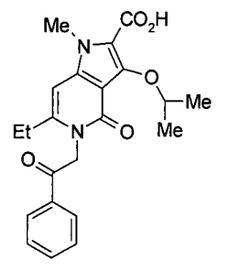


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 59, el compuesto del título (237 mg, 93%) se obtuvo como polvo Amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 172 (274 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.91 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.07 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2H, m), 12.42 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 174.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



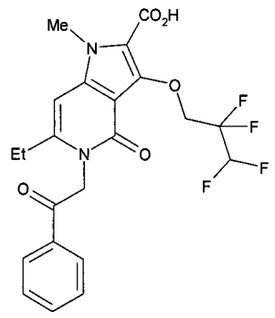
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, etil 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (291 mg, 46%) se obtuvo

como un polvo violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (574 mg, 1.50 mmol), carbonato de potasio (1.04 g, 7.5 mmol) y diisopropil sulfato (1.37 g, 7.5 mmol). El Compuesto del título (242 mg, 97%) se obtuvo como polvo sin color a partir del así obtenido etil 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (267 mg, 0.63 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.23 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.5 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.65 - 4.80 (1H, m), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2H, m), 12.29 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 175.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



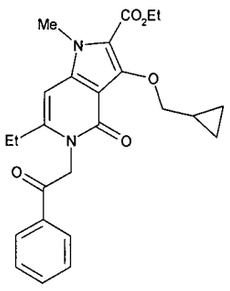
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (460 mg, 93%) se obtuvo como un polvo gris a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (382 mg, 1.00 mmol), 2,2,3.3-tetrafluoropropil trifluorometansulfonato (913 mg, 3.46 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1.20 mmol) y DMF (10 ml). El compuesto del título (310 mg, 95%) se obtuvo como un polvo gris a partir del así obtenido etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-

oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (348 mg, 0.70 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ:1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.70 (2H, t, *J* = 13.1 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 6.73 (1H, tt, *J* = 52.6, 6.1 Hz), 7.56 - 7.66 (2H, m), 7.69 - 7.79 (1H, m), 8.07 - 8.17 (2H, m), 12.93 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 176.

Producción de etil 3-(cyclopropylmethoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



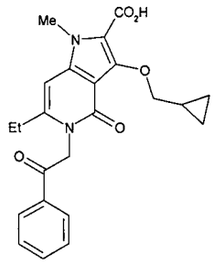
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (65 mg, 15%) se obtuvo como un polvo Amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (382 mg, 1.00 mmol), carbonato de cesio (358 mg, 1,10 mmol), ciclopropilmetil metansulfonato (750 mg, 5.00 mmol) y DMF (10 ml).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.29 - 0.36 (2 H, m), 0.49 - 0.57 (2H, m), 1.24 - 1.37 (1H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.51 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.10 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.59 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.37 - 7.55 (2H, m), 7.59 - 7.67 (1H, m), 8.02 - 8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 177.

Producción de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-

(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

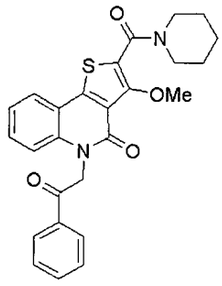


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 59, el compuesto del título (112 mg, 83%) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 176 (144 mg, 0.33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.17 - 0.27 (2H, m), 0.39 - 0.48 (2H, m), 1.03 - 1.22 (1H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.46 (1H, s), 7.56 - 7.65 (2H, m), 7.69 - 7.77 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m), 12.43 (1H, s amplio).

Ejemplo 1.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



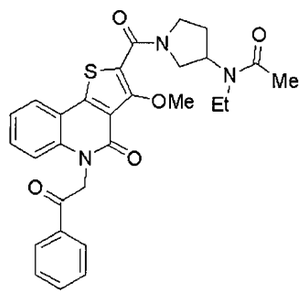
A solución (0.10 M, 0.600 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 en DMF se diluyó con DMF (0.200 ml), se agregaron y una solución (1.0 M, 0.063 ml, 63 μmol) de piperidina en DMF y una solución (0.50 M, 0.126 ml, 63 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio

(1 ml) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8.5 mg, 31%).

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 2.

Producción de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida.

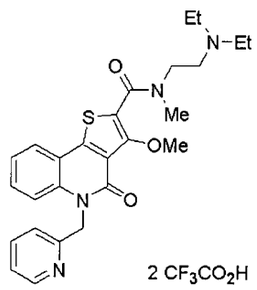


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 532 (M+H).

Ejemplo 3.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.



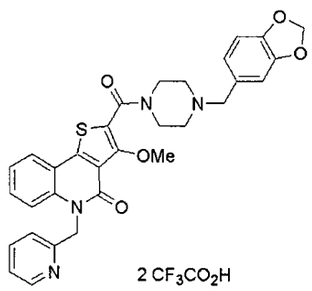
A una solución (0.12 M, 0.40 ml, 48 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 63 μmol) de N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina

en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33.2 mg, 98%).

LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 4.

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato.

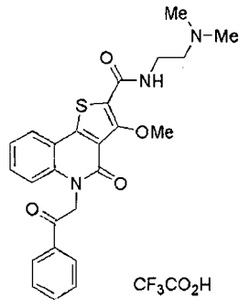


Del mismo modo que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 569 (M+H).

Ejemplo 5.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

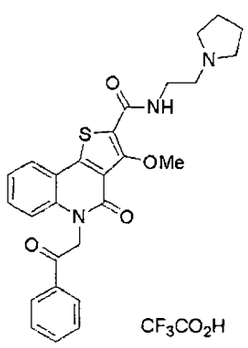


A una solución (0.15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 63 μmol) de N,N-dimetiletan-1,2-diamina en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25.2 mg, 73%).

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 6.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



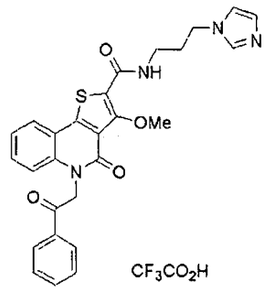
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

7 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 7.

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

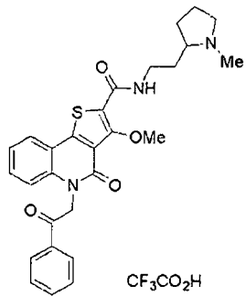


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 8.

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



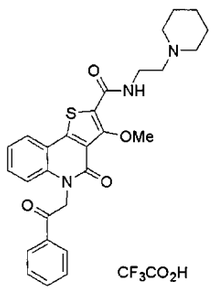
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 9.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

trifluoroacetato.

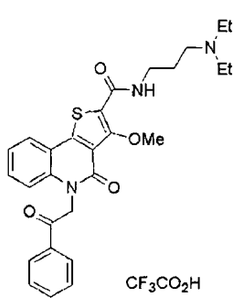


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 10.

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

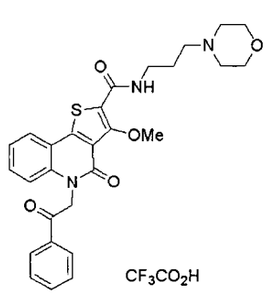


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 506 (M+H).

Ejemplo 11.

Producción de 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

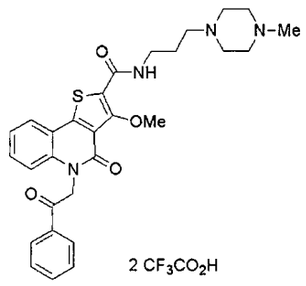


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 520 (M+H).

Ejemplo 12.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.

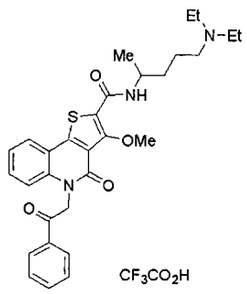


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 533 (M+H).

Ejemplo 13.

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



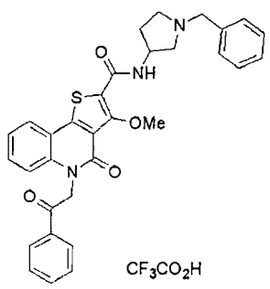
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 14.

269

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

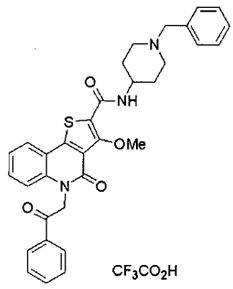


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 552 (M+H).

Ejemplo 15.

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



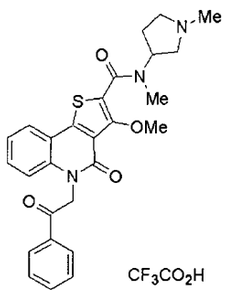
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 566 (M+H).

Ejemplo 16.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

220

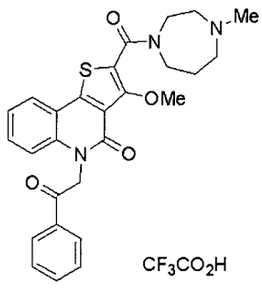


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 17.

Producción de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

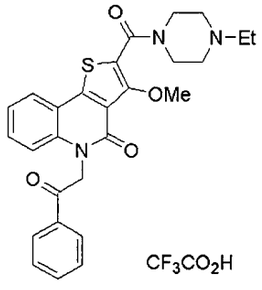


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 18.

Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



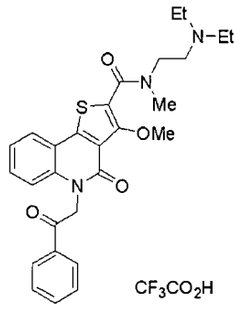
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

7 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 19.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

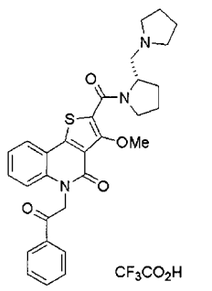


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 506 (M+H).

Ejemplo 20.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

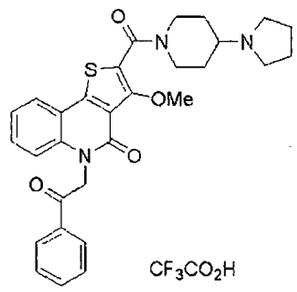
LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 21.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona,

272

trifluoroacetato.

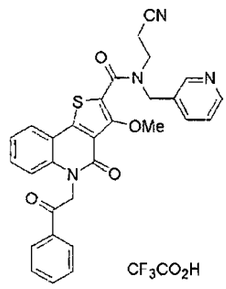


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 22.

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

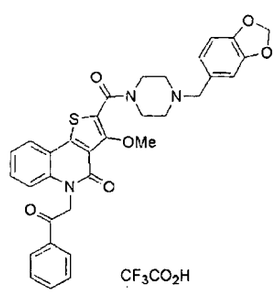


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 537 (M+H).

Ejemplo 23.

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

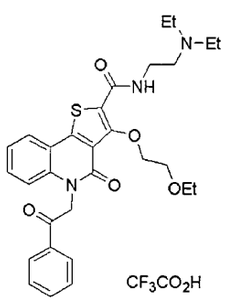


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 596 (M+H).

Ejemplo 24.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

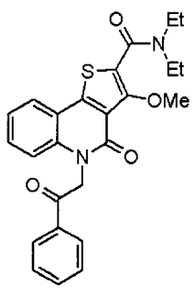


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 550 (M+H).

Ejemplo 25.

Producción de N,N-dietil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



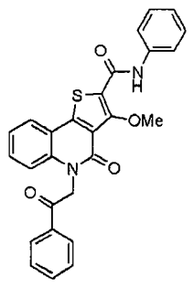
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol), dietilamina (36 mg, 0.49 mmol) y HOBt (67 mg, 0.49 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (94 mg, 0.49 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces

con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo), y el aceite obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-dietil éter para dar el compuesto del título (104 mg, 70%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (6H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 - 3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, td, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H,d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 26.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N,N-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

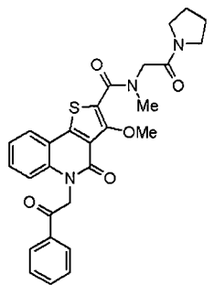


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 63%) se obtuvo como cristales naranja pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y anilina (48 µl, 0.51 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.15 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.12 - 7.21 (1H, m), 7.32 - 7.34 (3H, m), 7.38 - 7.55 (1H, m), 7.56 - 7.70 (3H, m), 7.71 - 7.82 (3H, m), 8.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.14 - 8.24 (2H, m), 9.74 (1H, s).

Ejemplo 27.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



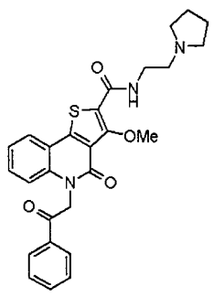
Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 120 (400 mg, 0.81 mmol) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10 ml) en THF (10 ml)-etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (10 ml), y concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida para dar N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (380 mg, 100%) como un sólido blanco.

El compuesto del título (84 mg, 40%) se obtuvo como cristales blancos a partir del así obtenido N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (190 mg, 0.41 mmol) y pirrolidina (44 mg, 0.61 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 25.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 - 2.05 (4H, m), 3.20 (1H, s), 3.27 (2H, s), 3.45 - 3.56 (4H, m), 4.01 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.23 (0.6H, s amplio), 4.29 (1,4H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 28.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

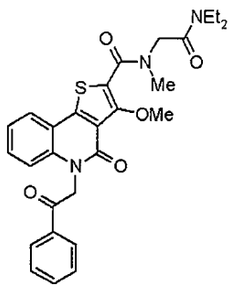


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1.54g, 67%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (1.85 g, 4.69 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (642 mg, 5.63 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.72 (4H, s amplio), 2.45 - 2.60 (4H, amplio), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 4.01 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.70 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 29.

Producción de N-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



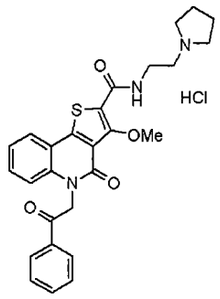
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 58%) se obtuvo como cristales blancos a partir de N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (190 mg, 0.41 mmol) obtenida en el Ejemplo 27 y dietilamina (45 mg, 0.61 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05 - 1.31 (6H, m), 3.18 (1.2H, s), 3.26 (1.8H, s), 3.34 - 3.47 (4H, m), 4.01 (1.2H, s), 4.10 (1.8H, s), 4.30 (0.8H, s), 4.36 (1.2H, s), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d,

J = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.55 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 30.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

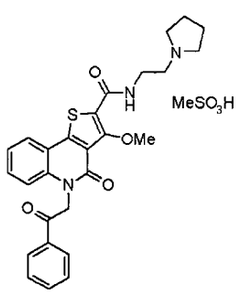


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.11 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, 75%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.77 - 2.10 (4H, m), 2.95 - 3.10 (2H, amplio), 3.29 - 3.40 (2H, m), 3.55 - 3.75 (4H, m), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.31 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 10.33 (1H, s amplio).

Ejemplo 31.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, metansulfonato.

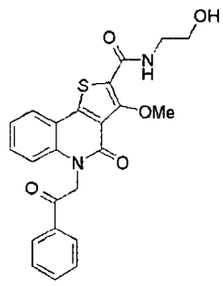


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agregó una solución de ácido metansulfónico (39 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (5 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (197 mg, 82%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.65 - 2.10 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.00 - 3.20 (2H, amplio), 3.35 - 3.45 (2H, amplio), 3.60 - 3.75 (4H, m), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 9.30 - 9.45 (1H, amplio).

Ejemplo 32.

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

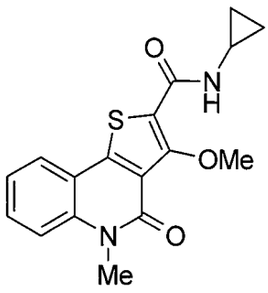


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65.8 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (89.0 mg, 0.226 mmol) y 2-aminoetanol (16.3 µl, 0.271 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.40 - 3.46 (2H, m), 3.54 - 3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.87 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.99 (2H, s), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.00 - 8.06 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 33.

Producción de N-ciclopropil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

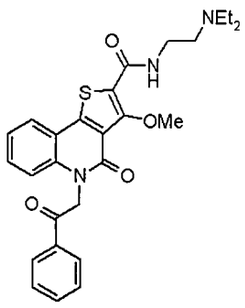


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y ciclopropanamina.

LC/EM 329 (M+H).

Ejemplo 34.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

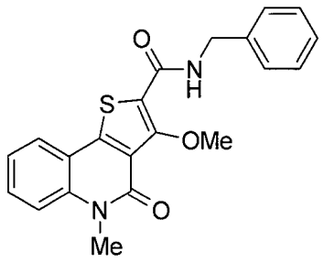


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (500 mg, 80%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.27 mmol) y N,N-dietiletilendiamina (220 mg, 1.90 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.00 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.50 - 2.62 (6H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.12 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 35.

Producción de N-bencil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

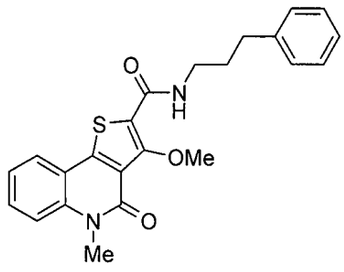


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 379 (M+H).

Ejemplo 36.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

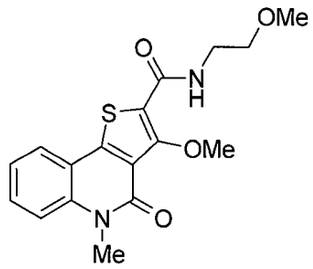


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 407 (M+H).

Ejemplo 37.

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

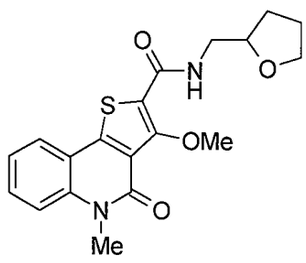


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 347 (M+H).

Ejemplo 38.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

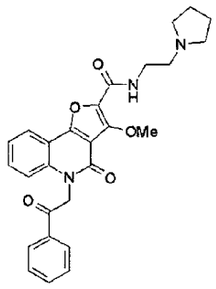


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 373 (M+H).

Ejemplo 39.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



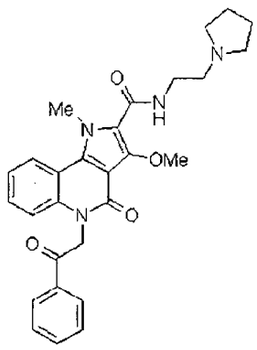
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (150 mg, 0.397 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (65.4 µl, 0.516 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.69 - 1.73 (4H, m), 2.49 - 2.51 (4H, m), 2.61 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.40 - 3.46 (2H, m), 4.15

(3H, s), 6.00 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.06 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 8.15 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 40.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

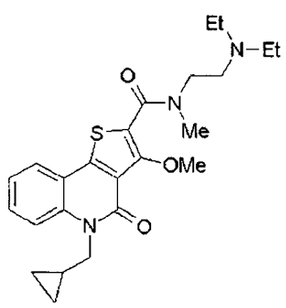


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (145 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (150 mg, 0.384 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63.3 µl, 0.499 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.65 - 1.75 (4H, m), 2.48 - 2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.16 - 8.18 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 41.

Producción de 5-(ciclopropilmetil)-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



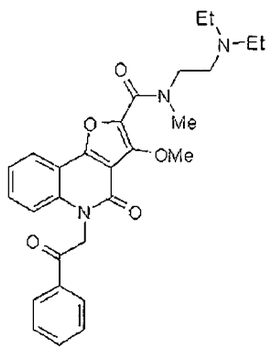
A una solución del compuesto del Ejemplo 121 (400 mg,

1.03 mmol) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 45.4 mg, 1.14 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Ciclopropilmetilbromuro (120 µl, 1.24 mmol) se agregó a la mezcla resultante enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 hrs. La mezcla de reacción se agregó a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/7) para dar el compuesto del título (320 mg, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.45 - 0.50 (4H, m), 0.70 - 1.05 (6H, amplio), 1.23 - 1.31 (1H, m), 2.25 - 2.70 (6H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo 42.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



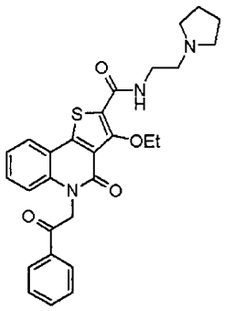
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (130 mg, 80%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (130 mg, 0.344 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72.3 µl, 0.477 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.75 - 0.90 (3H, amplio), 0.90 - 1.05 (3H, amplio), 2.25 - 2.40 (2H, amplio), 2.45 - 2.70 (4H, amplio), 2.95 - 3.30 (3H, amplio), 3.52 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.04

(3H, s), 5.99 (2H, s), 7.37 - 7.32 (1H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 43.

Producción de 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

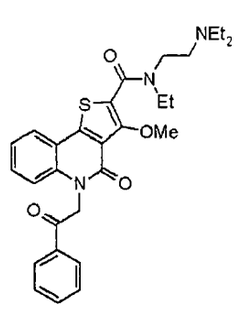


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 67%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (150 mg, 0.37 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63 mg,0.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.39 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.72 (4H, s amplio), 2.40 - 2.60 (4H, amplio), 2.63 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.40 - 3.47 (2H, m), 4.31 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.10 (1H, amplio t), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 44.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



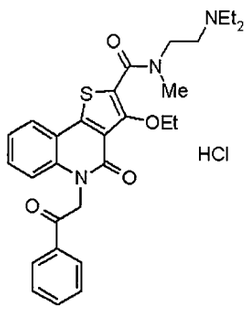
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

título (150 mg, 56%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y N,N,N'-trietiletilendiamina (110 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.14 (3H, amplio t), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.40 - 3.60 (4H, amplio), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 45.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (150 mg, 0.37 mmol), N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72 mg, 0.55 mmol) y HOBt (74 mg, 0.55 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (105 mg, 0.55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para dar un sólido no cristalino blanco (180 mg).

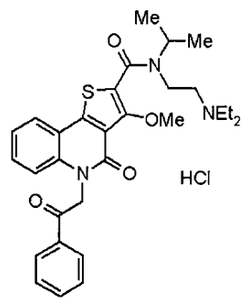
A una solución del sólido no cristalino blanco (180 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro

de acetato de etilo (0.1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (173 mg, 83%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (9H, m), 3.12 - 3.40 (9H, amplio), 3.84 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.75 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 9.85 - 10,10 (1H, amplio).

Ejemplo 46.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-(1-metiletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

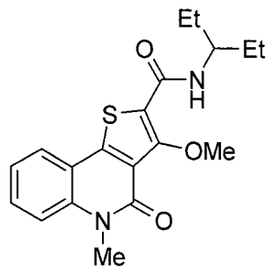


Del mismo modo que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (164 mg, 56%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y N,N-dietil-N'-isopropiletilendiamina (120 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.35 (12H, m), 3.15 - 3.40 (6H, amplio), 3.65 - 3.80 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 - 4.30 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 9.95 - 10.10 (1H, amplio).

Ejemplo 47.

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

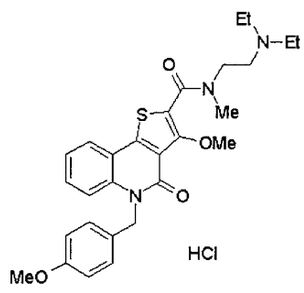


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y pentan-3-amina.

LC/EM 359 (M+H).

Ejemplo 48.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (4.90 g, 85%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (4.50 g, 11.4 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (2.40 ml, 14.8 mmol).

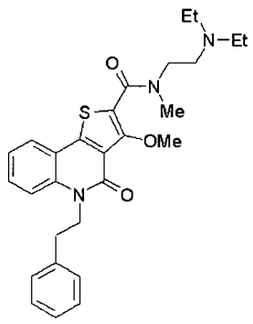
El compuesto del título (490 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (500 mg, 0.985 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (6H, amplio), 3.13 (3H, s), 3.10 - 3.40 (6H, amplio), 3.70 (3H, s), 3.87 (2H, t, *J*

= 6.6 Hz), 3.96 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 10.55 (1H, s).

Ejemplo 49.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

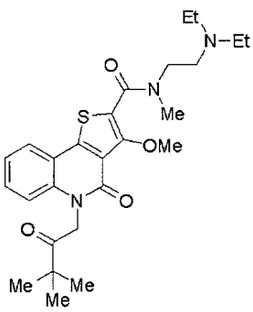


Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45.1 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0.323 mmol) y (2-bromoetil)benceno (53.5 µl, 0.387 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.75 - 1.05 (6H, amplio), 2.25 - 2.70 (6H, amplio), 2.92 - 2.97 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3.55 (2H, amplio), 3.88 (3H, s), 4.50 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.30 - 7.36 (5H, m), 7.63 - 7.75 (2H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz).

Ejemplo 50.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]- 5-(3.3-dimetil-2-oxobutil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



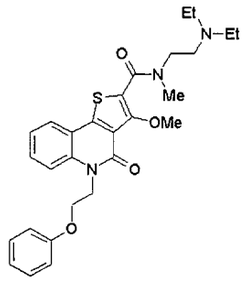
Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45.1 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir

del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0.323 mmol) y 1-bromo-3.3-dimetilbutan-2-ona (57.9 µl, 0.441 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.30 (9H, s), 2.20 - 2.40 (6H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.87 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.28 - 7.34 (2H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo 51.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-fenoxietil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

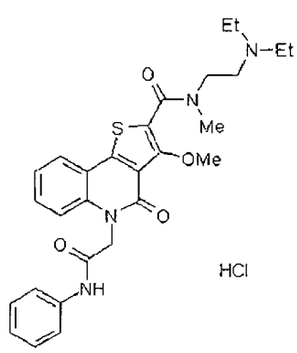


Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (75.1 mg, 43%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (135 mg, 0.348 mmol) y (2-bromoetoxi)benceno (105 mg, 0.522 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3,60 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 4.73 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 6.88 - 6.93 (3H, m), 7.22 - 7.36 (3H, m), 7.65 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 52.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



290

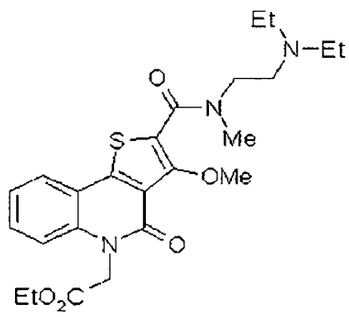
A una solución del compuesto del Ejemplo 122 (150 mg, 0.336 mmol), anilina (39.8 mg, 0.437 mmol) y HOBt (68.2 mg, 0.505 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (96.8 mg, 0.505 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para dar N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida como un aceite incoloro.

El compuesto del título (65.2 mg, 35%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio), 3.12 (3H, s), 3.15 - 3.40 (6H, amplio), 3.75 - 3.90 (2H, amplio), 3.92 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.07 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 - 7.38 (3H, m), 7.53 - 7.66 (4H, m), 7.96 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz), 9.76 (1H, s), 10.51 (1H, s).

Ejemplo 53.

Producción de etil [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acetato.

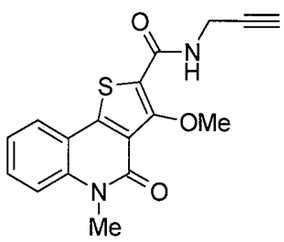


Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (680 mg, 83%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (670 mg, 1.73 mmol) y etil bromoacetato (229 µl, 2.08 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.23 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.25 - 2.70 (6H, m), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 54.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

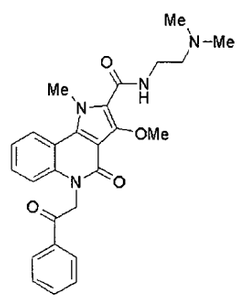


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 327 (M+H).

Ejemplo 55.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

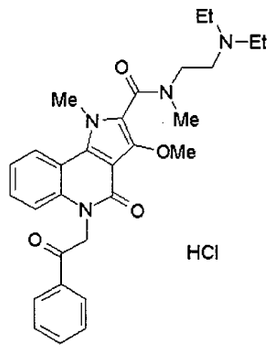
292

título (65.0 mg, 61%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (90.0 mg, 0.231 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (25.2 µl, 0.300 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.22 (6H, s), 2.44 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 56.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (90.0 mg, 0.231 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (48.6 µl, 0.300 mmol).

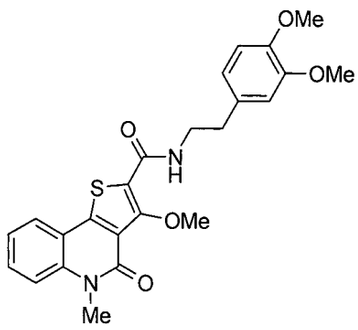
El compuesto del título (75.1 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.31 (6H, amplio), 2.95 - 3.40 (9H, amplio), 3.80 - 3.95 (5H, m), 4.03 (3H, s), 5.98

(2H, s), 7.29 - 7.50 (3H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.34 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 9.80 - 10.15 (1H, amplio).

Ejemplo 57.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

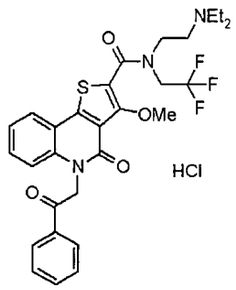


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(3.4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 453 (M+H).

Ejemplo 58.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



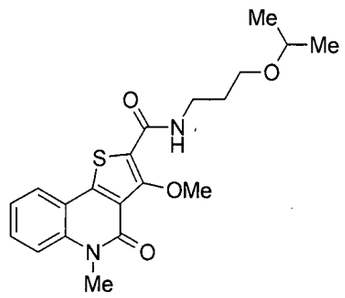
Del mismo modo que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (12 mg, 7%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (116 mg, 0.29 mmol) y N,N-dietil-N'-(2,2,2-trifluoroetil)etilendiamina (70 mg, 0.35 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.10 (6H, amplio), 2.30 - 2.70 (6H, amplio), 3.75 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.02 (3H, s), 4.44 (2H,

amplio d, *J* = 7.8 Hz), 5.86 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.37 (1H, td, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 59.

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

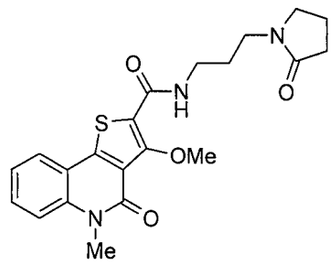


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 389 (M+H).

Ejemplo 60.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



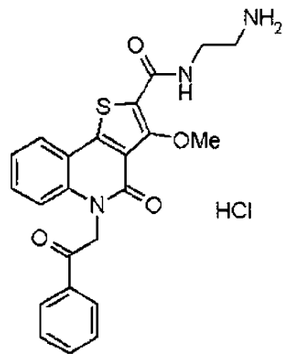
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 414 (M+H).

295

Ejemplo 61.

Producción de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

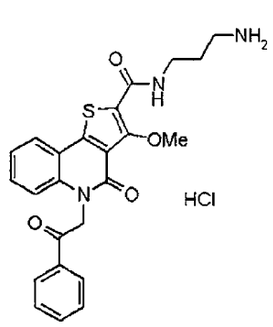


A solución del compuesto del Ejemplo 64 (90 mg, 0.17 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (10 ml) en acetato de etilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (78 mg, 97%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 - 7.59 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.94 (3H, s amplio), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 62.

Producción de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

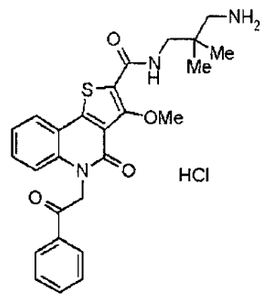


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (121 mg, 100%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 65 (130 mg, 0.24 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.80 - 1.90 (2H, m), 2.85 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.33 - 3.49 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.75 - 7.80 (4H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 63.

Producción de N-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida clorhidrato.

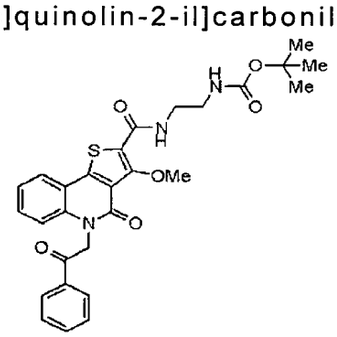


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (123 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 66 (150 mg, 0.26 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (6H, s), 2.69 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.32 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.90 (3H, s amplio), 8.06 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.17 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 64.

Producción de *terc*-butil [2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]carbamato.

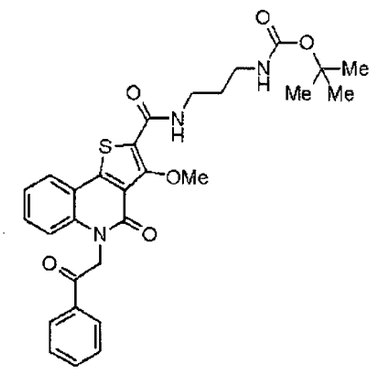


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y ter-butil N-(2-aminoetil)carbamato (122 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.37 (9H, s), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.99 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 - 8.07 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 65.

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)propil]carbamato.



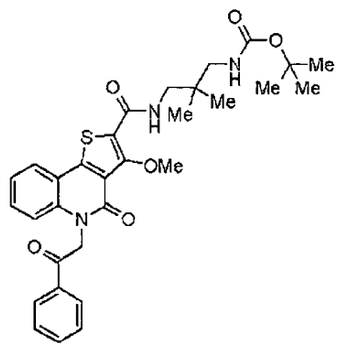
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y *terc*-butil N-(3-aminopropil)carbamato (133 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (9H, s), 1.60 - 1.70 (2H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.17 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 66.

298

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)-2,2-dimetilpropil]carbamato.

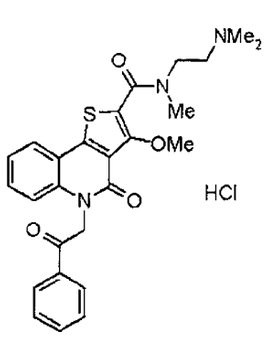


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (205 mg, 69%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-boc-amino-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina (154 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.42 (9H, s), 2.81 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.13 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.09 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.11 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, amplio t).

Ejemplo 67.

Producción de N-[2-dimetilaminoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol), N,N,N'-trimetiletilendiamina (78 mg, 0.76 mmol) y HOBt (103 mg, 0.76 mmol) en DMF (5 ml) se agregó

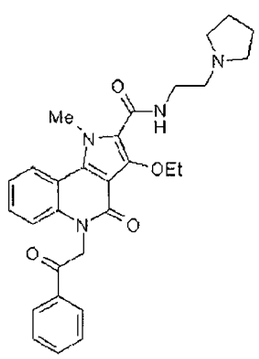
WSCD (145 mg, 0.76 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para dar N-[2-dimetilaminoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (180 mg) como una sustancia amorfa sin color.

A una solución de la N-[2-(dimetilaminoetil)]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (180 mg, 0.38 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (144 mg, 55%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (6H, t, J = 7.1 Hz), 3.10 (3H, s), 3.39 - 3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, td, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H,d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 68.

Producción de 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



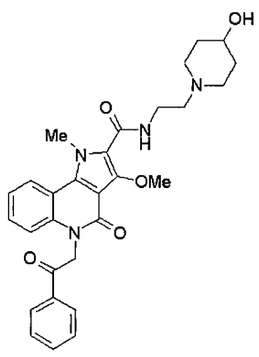
300

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (44.0 mg, 18%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 30 (200 mg, 0.495 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (82.1 µl, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.65 - 1.75 (4H, amplio), 2.40 - 2.55 (4H, amplio), 2.62 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.05 - 3.47 (2H, m), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.39 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 69.

Producción de N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



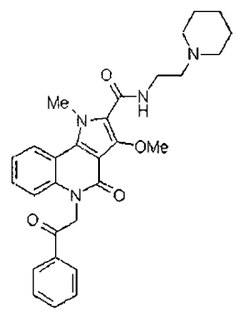
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 4-(2-aminoetil)ciclohexanol (96.0 mg, 0.606 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.50 (2H, amplio), 1.70 - 1.80 (2H, amplio), 2.00 - 2.15 (2H, amplio), 2.45 - 2.55 (2H, amplio), 2.70 - 2.85 (2H, amplio), 3.35 - 3.50 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.56 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76

(1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 70.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

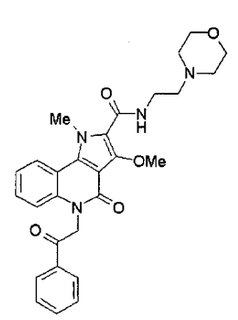


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 90%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (94.9 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (6H, amplio), 2.30 - 2.60 (6H, amplio), 3.40 - 3.45 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1,2 Hz).

Ejemplo 71.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



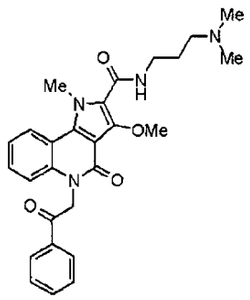
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y

1-(2-aminoetil)morfolina (87.3 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.40 - 2.55 (6H, amplio), 3.40 – 3.50 (2H, amplio), 3.61 (4H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 72.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

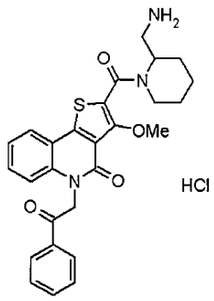


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (80.0 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.75 - 1.84 (2H, m), 2.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.34 - 3.41 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.74 - 7.78 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1,2 Hz).

Ejemplo 73.

Producción de 2-{[2-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno
[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol), 2-(boc-aminometil)piperidina (122 mg, 0.58 mmol) y HOBt (77 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (109 mg, 0.58 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 a 2/1) para dar *terc*-butil [(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato (150 mg) como un aceite incoloro.

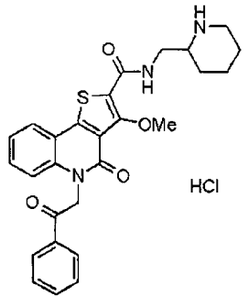
A solución del *terc*-butil [(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato obtenido (150 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (133 mg, 67%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.90 (6H, m), 3.00 - 3.15 (2H, m), 3.20 - 3.30 (1H, m), 3.60 - 3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.75 - 4.90 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.85 - 8.00 (4H, m),

8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 74.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

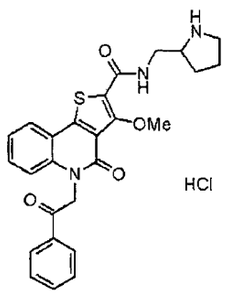


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (95 mg, 53%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-piperidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 - 1.91 (6H, m), 2.85 (1H, q, J = 12.0 Hz), 3.26 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m), 4.06 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.50 - 8.70 (1H, m), 8.70 - 8.85 (1H, m).

Ejemplo 75.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

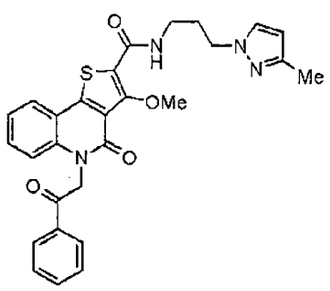


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (126 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-pirrolidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.63 - 1.75 (1H, m), 1.83 - 2.10 (3H, m), 3.11 - 3.27 (2H, m), 3.61 - 3.76 (3H, m), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.40 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.80 - 9.20 (2H, amplio).

Ejemplo 76.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

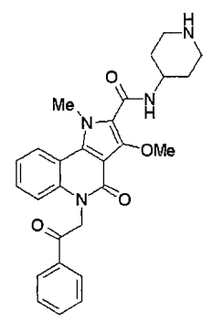


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (113 mg, 58%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y (3-metilpirazol-1-il)propanamina (79 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.02 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2,15 (3H, s), 3.26 - 3.35 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.09 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.03 - 8.19 (4H, m).

Ejemplo 77.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



306

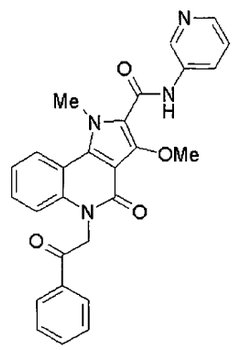
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (615 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (404 mg, 1.00 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (260 mg, 1.33 mmol).

El así obtenido *terc*-butilo 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (610 mg) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, solución de hidrógeno carbonato de sodio se agregó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (430 mg, 85%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 - 1.46 (2H, m), 1.78 - 1.84 (2H, m), 1.90 - 2.20 (1H, amplio), 2.50 - 2.60 (2H, m), 2.85 - 3.00 (2H, amplio), 3.80 - 3.95 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 78.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piridin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

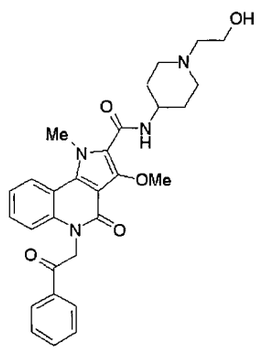


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol), 3-aminopiridina (60.6 mg, 0.644 mmol), HATU (245 mg, 0.644 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (336 µl, 1.93 mmol), y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (83.0 mg, 36%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.07 (3H, s), 4.33 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.32 - 7.34 (3H, m), 7.39 - 7.54 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.17 - 8.22 (3H, m), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.41 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.91 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 10.31 (1H, s).

Ejemplo 79.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.399 mmol), 2-bromoetanol (42.5 µl, 0.599 mmol), carbonato de potasio (248 mg, 1.80 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 10°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces

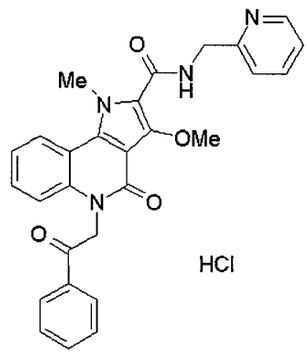
con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (68.0 mg, 33%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.51 - 1.62 (2H, m), 1.75 - 1.90 (2H, amplio), 2.18 (2H, t, *J* = 10. 5 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 2.70 - 2.85 (2H, amplio), 3.47- 3.52 (2H, m), 3.75 - 3.90 (1H, amplio), 3.98 (3H, s), 4.32 - 4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 202°C

Ejemplo 80.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28

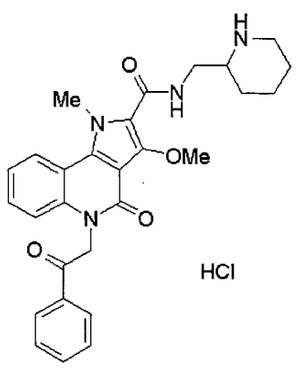
(200 mg, 0.512 mmol) y 2-(aminometil)piridina (69.6 mg, 0.644 mmol).

El Compuesto del título (222 mg, 87%) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la así obtenida 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.08 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.85 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.32 (2H, m), 7.37 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.85 (3H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.31 - 8.40 (2H, m), 8.77 - 8.84 (2H, m).

Ejemplo 81.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

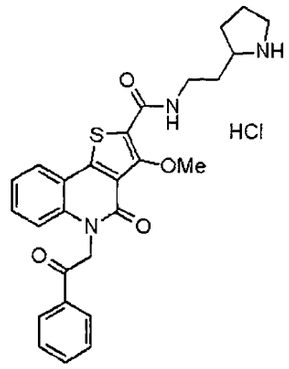


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (230 mg, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 2-(aminometil)-1-N-boc-piperidina (138 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.95 (6H, amplio), 2.70 - 2.95 (1H, amplio), 3.15 - 3.35 (2H, amplio), 3.46 - 3.69 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.37 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.25 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.55 - 8.75 (1H, amplio), 8.75 - 8.90 (1H, amplio).

Ejemplo 82.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carboxamida, clorhidrato.

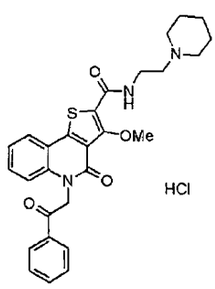


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (114 mg, 47%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminoetil-N-boc-pirrolidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.65 (1H, m), 1.80 - 2.10 (5H, m), 2.14 - 2.25 (1H, m), 3.10 – 3.20 (2H, m), 3.35 - 3.60 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.20 (3H, m), 8.50 - 9.50 (2H, amplio).

Ejemplo 83.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

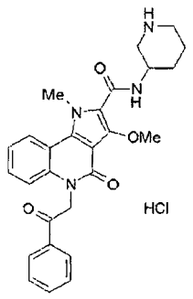


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (147 mg, 53%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (98 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.50 (1H, m), 1.65 - 1.80 (5H, m), 2.85 - 3.00 (2H, m), 3.26 (2H, amplio d, *J* = 5.1 Hz), 3.53 (2H, amplio d, *J* = 11.1 Hz), 3.73 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.40 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 9.80 - 9.90 (1H, amplio).

Ejemplo 84.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (67.1 mg, 27%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-1-N-boc-piperidina (129 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 2.05 (4H, m), 2.75 - 3.00 (2H, m), 3.20 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.25 - 3.40 (1H, amplio), 3.99 (3H, s), 4.20 - 4.30 (1H, amplio), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 8.85 - 9.05 (2H, amplio).

Ejemplo 85.

Producción de N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

Del mismo modo que en el Ejemplo 73, N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y N-boc-trans-1,2-diaminociclohexano(138 mg, 0.644 mmol).

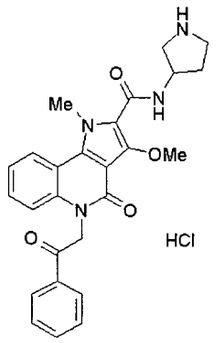
Al así obtenido N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato se agregó solución de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (80.0 mg, 33%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.40 (4H, amplio), 1.50 - 1.75 (4H, amplio), 1.70 - 1.90 (1H, amplio), 1.90 - 2.05 (1H, amplio), 2.45 - 2.60 (1H, amplio), 3.45 - 3.60 (1H, amplio), 3.97 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz),

7.90 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 86.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

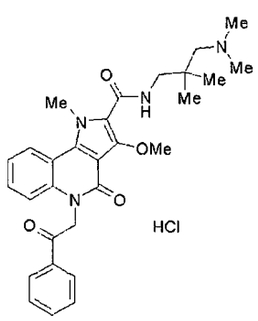


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (122 mg, 50%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-1-N-boc-pirrolidina (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.94 - 2.05 (1H, m), 2.20 - 2.32 (1H, m), 3.17 - 3.49 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.58 - 4.69 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.26 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 9.10 - 9.30 (2H, amplio).

Ejemplo 87.

Producción de N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



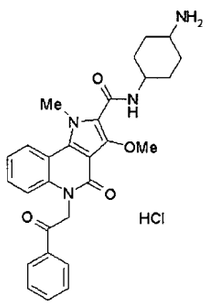
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol).

El compuesto del título (203 mg, 76%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.03 - 3.07 (2H, amplio), 3.33 - 3.40 (2H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.16 - 8.21 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 9.50 - 9.70 (1H, amplio).

Ejemplo 88.

Producción de N-(4-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



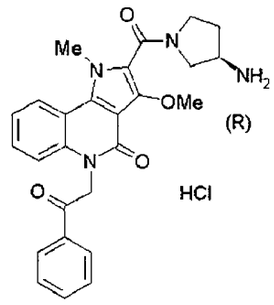
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (121 mg, 47%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (4-aminociclohexil)carbamato (138 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 - 1.34 (1H, amplio),

1.55 - 1.75 (1H, amplio), 1.75 - 1.90 (2H, amplio), 1.95 - 2.20 (1H, amplio), 2.60 - 2.81 (2H, m), 3.15 - 3.45 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.20 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 8.65 - 8.95 (2H, amplio).

Ejemplo 89.

Producción de 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

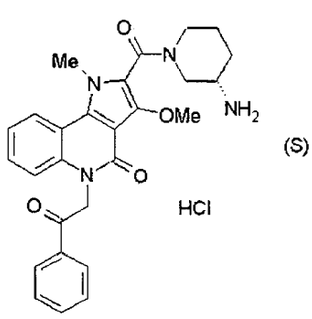


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butilo (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.95 - 2.15 (1H, m), 2.15 - 2.40 (1H, m), 3.57 - 3.92 (8H, m), 4.03 - 4.10 (3H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.28 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.30 - 8.50 (4H, amplio).

Ejemplo 90.

Producción de 2-{[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

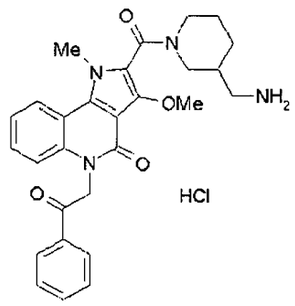


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (3S)-piperidin-3-ilcarbamato (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 2.00 (3H, amplio), 2.00 - 2.15 (1H, amplio), 2.75 - 3.30 (4H, amplio), 3.65 - 3.85 (0.5H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40 - 4.75 (0.5H, amplio), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.10 - 8.20 (5H, amplio), 8.34 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 91.

Producción de 2-{[3-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

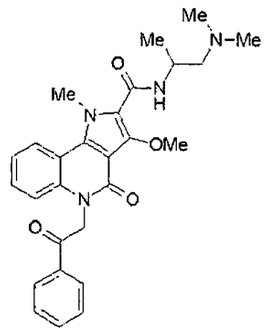


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (170 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (piperidin-3-ilmetil)carbamato (143 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.60 (2H, amplio), 1.60 - 2.00 (3H, amplio), 2.55 - 3.05 (3H, amplio), 3.10 - 3.30 (1H, amplio), 3.60 - 3.80 (1H, amplio), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.25 - 4.60 (1H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.90 - 8.25 (5H, amplio), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 92.

Producción de N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

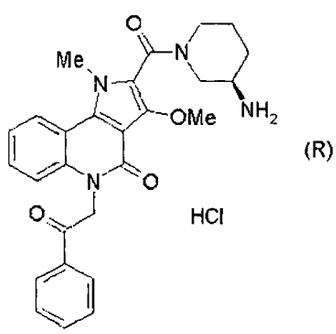


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (67.0 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (440 mg, 1.01 mmol) y 1-(dimetilamino)isopropilamina (68.1 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.20 (6H, s), 2.20 - 2.27 (1H, m), 2.39 - 2.46 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.98 - 4.10 (1H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 93.

Producción de 2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.



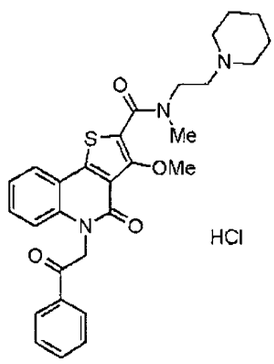
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del

título (190 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butilo (3R)-piperidin-3-ilcarbamato (133 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 2.00 (3H, amplio), 2.00 - 2.15 (1H, amplio), 2.75 - 3.30 (4H, amplio), 3.65 - 3.85 (0.5H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40 - 4.75 (0.5H, amplio), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.10 - 8.30 (5H, amplio), 8.34 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 94.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

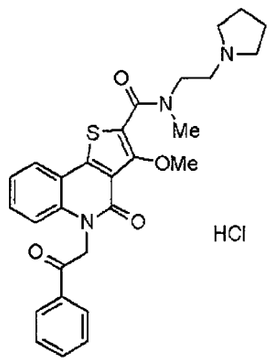


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (154 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)piperidina (108 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 - 1.45 (1H, m), 1.60 - 1.90 (4H, m), 2.80 - 3.00 (2H, amplio), 3.11 (3H, s), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.40 - 3.65 (2H, amplio), 3.80 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m), 9.75 - 9.90 (1H, amplio).

Ejemplo 95.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

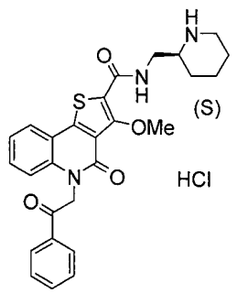


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (153 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)pirrolidina (98 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 - 2.10 (4H, m), 2.90 - 3.15 (5H, m), 3.35 - 3.50 (2H, m), 3.50 - 3.80 (2H, amplio), 3.83 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 10.35 - 10.65 (1H, amplio).

Ejemplo 96.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2S)-piperidina-1-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-1-carboxamida, clorhidrato.



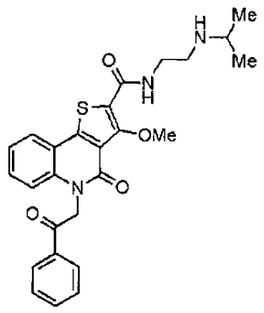
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (107 mg, 0.27 mmol) y (S)-2-(boc-aminometil)piperidina (58 mg, 0.27 mmol).

320

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 - 1.90 (6H, m), 3.00 - 3.40 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.70 - 4.90 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.95 - 8.19 (6H, m).

Ejemplo 97.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



A una solución mixta del compuesto del Ejemplo 61 (150 mg, 0.32 mmol) y acetona (0.2 ml) en metanol (5 ml)-DMF (5 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0.32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido blanco obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (69 mg, 45%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.83 - 2.89 (3H, m), 3.57 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 4.16 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.91 (1H,dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (3H, m).

Ejemplo 98.

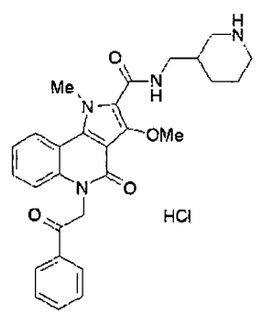
Producción de 3-metoxi-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

1023 Del mismo modo que en el Ejemplo 97, el compuesto del título (9 mg, 5%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 62 (190 mg, 0.38 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.08 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.75 - 1.88 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.76 - 2.85 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 6.4 Hz), 4.14 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.80 (1H, amplio t), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 99.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



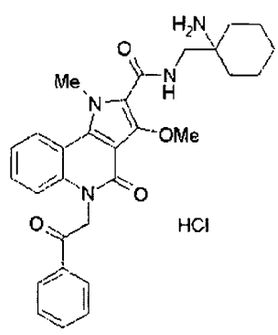
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del

compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (143 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (1H, amplio), 1.50 - 1.90 (3H, amplio), 1.95 - 2.15 (1H, amplio), 2.64 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.78 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.15 - 3.45 (4H, amplio), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 -7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.55 - 8.85 (2H, amplio).

Ejemplo 100.

Producción de N-[(1-aminociclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



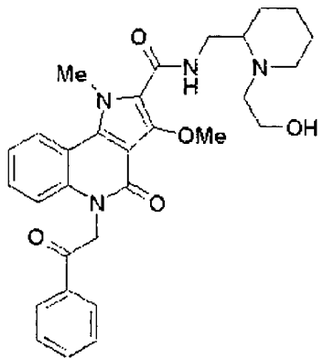
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80.0 mg, 30%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil [1-(aminometil)ciclohexil]carbamato (147 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.70 (10H, amplio), 3.61 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.04 (3H, s), 4.34 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.31 - 7.32 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.80 - 8.00 (3H, amplio), 8.16 - 8.22 (3H, m), 8.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 101.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

c]quinolin-2-carboxamida.

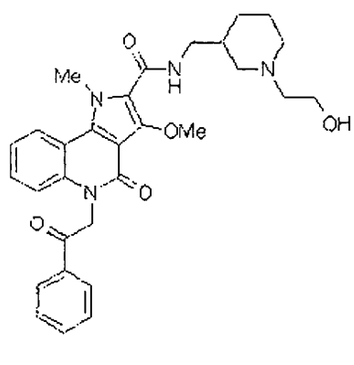


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (47.1 mg, 39%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 81 (200 mg, 0.399 mmol) y 2-bromoetanol (24.2 µl, 0.341 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.75 (6H, amplio), 2.20 - 3,10 (5H, amplio), 3.40 - 3.65 (4H, amplio), 3.98 - 4.05 (3H, amplio), 4.15 - 4.50 (4H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.00 - 8.20 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 102.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



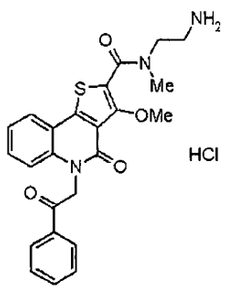
Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (85.2 mg, 50%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 99 (160 mg, 0.306 mmol) y 2-bromoetanol (65.0 µl, 0.918 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.90 - 1.10 (1H, amplio),

1.35 - 1.55 (1H, amplio), 1.55 - 1.90 (4H, amplio), 1.96 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.72 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.83 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.15 - 3.30 (2H, amplio), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.30 - 4.34 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 103.

Producción de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol), 1-boc-amino-2-metilaminoetano clorhidrato (321 mg, 1.52 mmol), trietilamina (154 mg, 1.52 mmol) y HOBt (206 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 ml) se agregó WSCD (290 mg, 1.52 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para dar *terc*-butil {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato (230 mg) como un aceite incoloro.

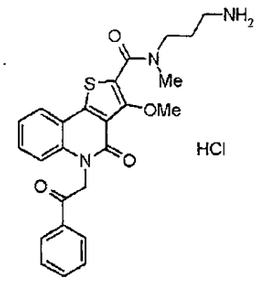
Una solución del *terc*-butil {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato obtenido (230 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (178 mg, 48%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.00 - 3.10 (5H, m), 3.60 - 3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.80 - 7.98 (4H, m), 8.17 (2H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 104.

Producción de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol), 1-boc-amino-3-metilaminopropano (286 mg, 1.52 mmol) y HOBt (206 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 ml) se agregó WSCD (290 mg, 1.52 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de

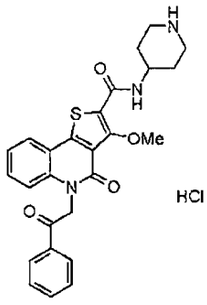
etilo/hexano=2/1) para dar *terc*-butil {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato (230 mg) como un sólido no cristalino blanco.

A solución del *terc*-butil {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato obtenido (230 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (216 mg, 54%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.70 - 2.90 (2H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.75 - 7.79 (4H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.17-8.19 (2H, m).

Ejemplo 105.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



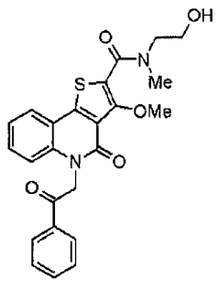
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (222 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (305 mg, 1.52 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.70 - 1.95 (2H, m), 2.05 (2H, d, *J* = 11.1 Hz), 3.04 (2H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.29 (2H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.03 - 4.12 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5

Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.70 - 8.85 (2H, amplio).

Ejemplo 106.

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

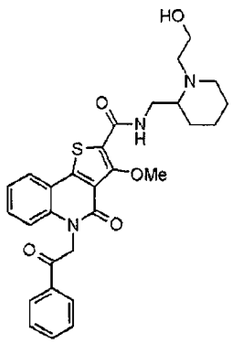


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1,16 g, 68%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (1.50 g, 3.80 mmol) y N-metil-2-aminoetanol (428 mg, 5.70 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.00 - 3,10 (1H, amplio), 3.21 (3H, s), 3.65 - 3.80 (2H, amplio), 3.80 - 4.00 (2H, amplio), 4.04 (3H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.65 - 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 107.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



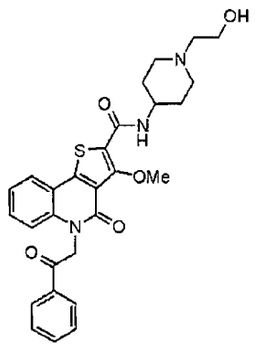
Del mismo modo que en el Ejemplo 101, el compuesto del

título (29 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 74 (100 mg, 0.19 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.50 (3H, m), 1.50 - 1.80 (3H, m), 2.27 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 2.35 - 2.60 (3H, m), 2.75 - 2.90 (1H, m), 2.95 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.45 - 3.60 (4H, m), 4.44 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.10 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 108.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



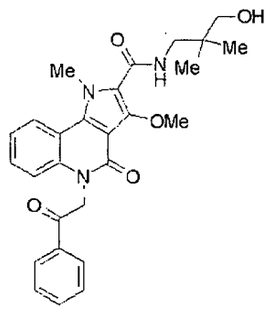
Del mismo modo que en el Ejemplo 101, el compuesto del título (41 mg, 27%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (150 mg, 0.29 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.75 (2H, m), 1.84 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 10.2 Hz), 2.37 - 2.44 (2H, m), 2.77 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.46 - 3.52 (2H, m), 3.75 - 3.85 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.71 - 7.80 (2H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 109.

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

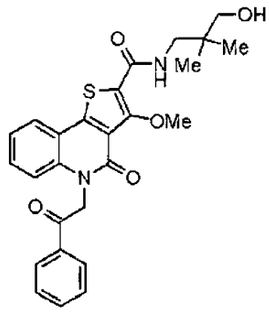


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 62%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (66.4 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.88 (6H, s), 3.22 - 3.24 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.78 (1H, t, *J* = 8.3 Hz), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.10 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 110.

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



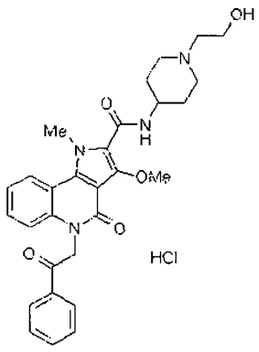
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (251 mg, 69%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (118 mg, 1.14 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, s), 3.25 - 3.35 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.99 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H,

dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Ejemplo 111.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

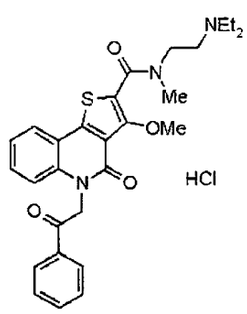


A una solución del compuesto del Ejemplo 79 (150 mg, 0.290 mmol) en acetato de etilo (4 ml)/etanol (6 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (80.0 µl). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (72 mg, 45%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.88 - 2.20 (4H, amplio), 3.05 - 3.65 (6H, amplio), 3.74 - 3.82 (2H, amplio), 3.90 - 4.15 (4H, amplio), 4.28 (3H, s), 5.30 - 5.45 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.09 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 9.75 - 10.10 (1H, amplio).

Ejemplo 112.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi—N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



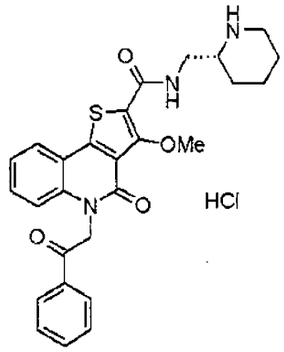
331

Del mismo modo que en el Ejemplo 30, el compuesto del título (289 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (330 mg, 0.65 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (149 mg, 1.14 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.40 (6H, amplio), 3.10 - 3.40 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.84 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 10.35 - 10.60 (1H, amplio).

Ejemplo 113.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

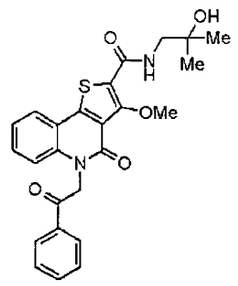


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (166 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y (R)-2-aminometil-1-N-boc-piperidina (163 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.95 (6H, m), 2.75 - 3.00 (1H, m), 3.25 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.49 - 3.57 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 4.07 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.27 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.70 - 8.90 (2H, m).

Ejemplo 114.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

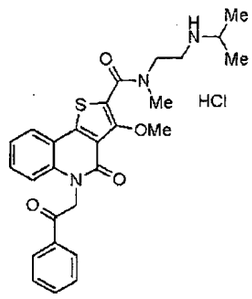


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (108 mg, 47%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-amino-2-metil-2-propanol (68 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (6H, s), 3.31 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.77 (1H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.98 (1H, t, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 115.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



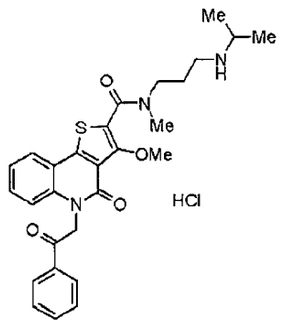
A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (130 mg, 0.27 mmol), acetona (155 mg, 2.67 mmol) y ácido acético (0.1 ml) en THF (5 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de

hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar un aceite sin color (0.09 g). A una solución del aceite sin color obtenido en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (73 mg, 52%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (6H, amplio), 3.05 - 3.25 (5H, m), 3.30 - 3.40 (1H, m), 3.76 (2H, amplio t, J = 6.6 Hz), 3.90(3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J =7.2, 1.2 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.50 - 8.80 (2H, amplio).

Ejemplo 116.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



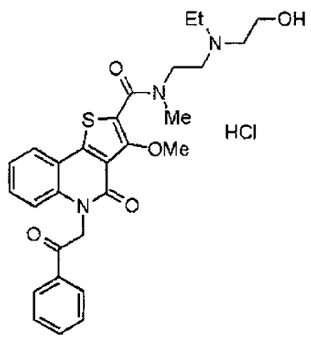
Del mismo modo que en el Ejemplo 115, el compuesto del título (118 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 104 (150 mg, 0.30 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio),

1.85 - 2.05 (2H, amplio), 2.70 - 3.00 (2H, amplio), 3.07 (3H, s), 3.20 - 3.40 (1H, m), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 7.62 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.65 - 8.80 (2H, amplio).

Ejemplo 117.

Producción de N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo 106 (1.0 g, 2.21 mmol) y trietilamina (269 mg, 2.66 mmol) in diclorometano (20 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (279 mg, 2.44 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida para dar N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (1.01 g) as un sólido no cristalino blanco.

Una solución de la N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida obtenida (200 mg, 0.43 mmol), N-etilaminoetanol (228 mg, 2.55 mmol), diisopropiletilamina (330 mg, 2.55 mmol) y yoduro de sodio (64 mg, 0.43 mmol) en 1-butanol (5 ml) se agitó a 11°C

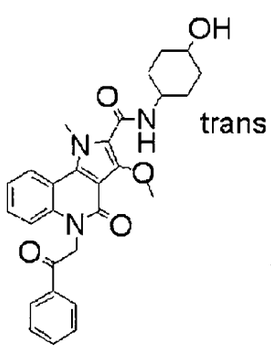
durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=20/1) para dar N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (0.08 g) como un sólido no cristalino blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 - 1.15 (0.75H, amplio), 1.20 - 1.35 (2.25H, m), 2.20 - 2.9 0 (4H, m), 3.16 (0.75H, s), 3.20 (2.25H, s), 3.50 - 3.95 (6H, m), 4.02 - 4.04 (3H, m), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (2H, t, *J* =7.5 Hz), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 8.09 - 8.12 (2H, m).

A una solución del sólido no cristalino blanco obtenido en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0,1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7 mg, 5%) como un polvo blanco.

Ejemplo 118.

Producción de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

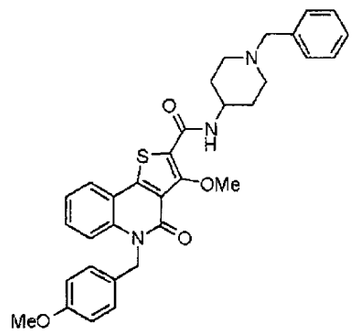


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 95%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (74.2 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.44 (4H, m), 1.83 - 1.92 (4H, m), 3.40 - 3.55 (1H, amplio), 3.68 - 3.85 (1H, amplio), 3.96 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.57 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 5.96 (2H, s), 7.28 - 7.38 (2H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (2H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 119.

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

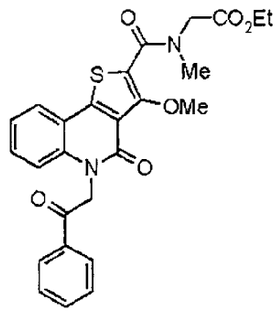


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1.17 g, 82%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (1.0 g, 2.52 mmol) y 4-amino-1-bencilpiperidina (720 mg, 3.78 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, amplio d), 2.17 (2H, t, *J* = 10.2 Hz), 2.65 - 2.80 (2H, amplio d), 3.50 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.80 - 3.90 (1H, amplio), 4.08 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.85 - 6.88 (2H, m), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.25 - 7.34 (5H, m), 7.39 - 7.56 (2H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.00 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 120.

Producción de etil éster de N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina.

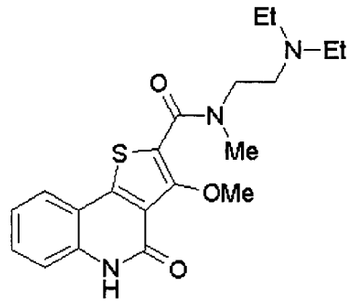


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (400 mg, 91%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 7 (350 mg, 0.89 mmol) y etil éster de sarcosina, clorhidrato (204 mg, 1.33 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 - 1.35 (3H, m), 3.19 (1.2H, s amplio), 3.24 (1,8H, s), 3.98 (1,2H, s amplio), 4.08 (1,8H, s), 4.15 - 4.30 (4H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.33 - 7.39 (1H, m), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 121.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



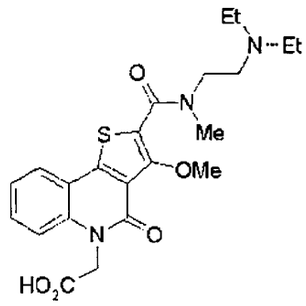
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 48 (4.10 g, 8.08 mol), ácido trifluoroacético (34 ml) y ácido trifluorometansulfónico (6.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs y a 8°C durante 2.5 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregaron acetato de etilo y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio al residuo. La mezcla

se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/2) para dar el compuesto del título (1.50 g, 48%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.38 - 7.31 (1H, m), 7.39 - 7.55 (1H, m), 7.82 - 7.85 (1H, m), 11.75 (1H, s).

Ejemplo 122.

Producción de ácido [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acético.

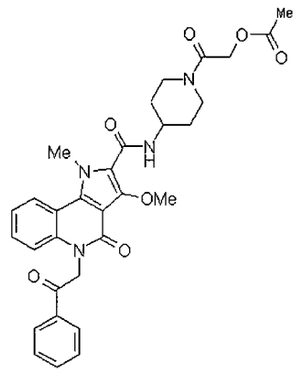


Una solución del compuesto del Ejemplo 53 (670 mg, 1.41 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (1.0 ml) en etanol (7.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y concentró bajo presión reducida. Se agregó THF al residuo y, luego de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (580 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio), 2.70 - 3.30 (9H, m), 3.70 - 3.85 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 123.

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxo etilo.



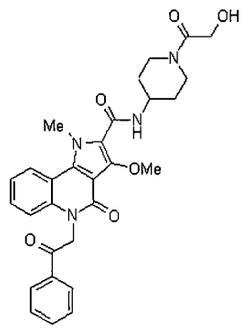
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (122 µl, 0.880 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (47.3 µl, 0.440 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para dar el compuesto del título (171 mg, 75%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80 - 3.00 (1H, m), 3.10 - 3.25 (1H, m), 3.60 - 3.80 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.25 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.80 (2H, d, *J* = 1.8 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 124.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

340



1) Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 123 (125 mg, 0.218 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en THF (2 ml)-etanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para dar el compuesto del título (59.2 mg, 51%) como cristales blancos.

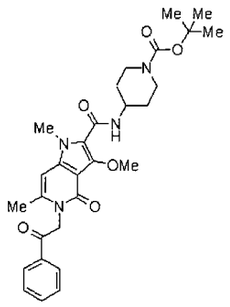
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.85 - 3.00 (1H, m), 3.05 - 3.25 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.30 (4H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 224°C

Ejemplo 125.

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-

2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.

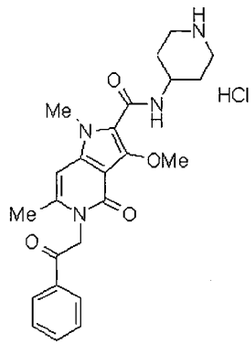


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (315 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (290 mg, 0.818 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (212 mg, 1.06 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 - 1.51 (11H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 - 3.05 (2H, m), 3.77 - 3.90 (5H, m), 3.92 - 4.04 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55 - 7.66 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.11 (2H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 126.

Producción de 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 125 (300 mg, 0.559 mmol) y acetato de etilo (4 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el

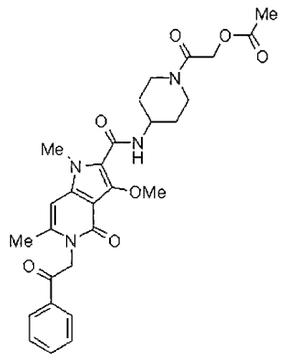
342

compuesto del título (240 mg, 91%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.61 - 1.84 (2H, m), 1.95 - 2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.92 - 3,12 (2H, m), 3.20 - 3.32 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.94 - 4.15 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.61 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.68 - 7.81 (2H, m), 8.04 - 8.19 (2H, m), 8.64 (1H, s amplio.), 8.87 (1H, s amplio).

Ejemplo 127.

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxo etilo.



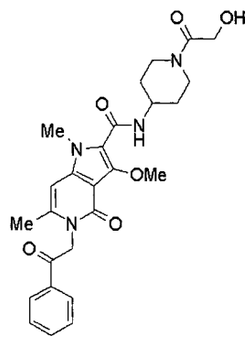
Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (210 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 126 (225 mg, 0.476 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (61.4 µl, 0.571 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 - 1.64 (2H, m), 1.78 - 1.97 (2H, m), 2.09 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.79 - 2.97 (1 H, m), 3.09 - 3.25 (1 H, m), 3.58 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.20 (5 H, m), 4.79 (2 H, s), 5.62 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.68 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 128.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

343

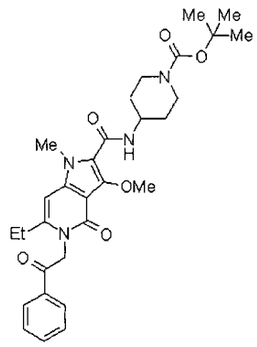


Del mismo modo que en el Ejemplo 124, el compuesto del título (156 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 127 (200 mg, 0.373 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml), THF (2.5 ml) y etanol (5 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 - 1.61 (2 H, m), 1.79 - 1.93 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.82 - 2.98 (1 H, m), 3.04 - 3.20 (1 H, m), 3.57 - 3.71 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.25 (7 H, m), 4.50 (1 H, d, *J* = 5.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 129.

Producción de *terc*-butil 4-({[6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.



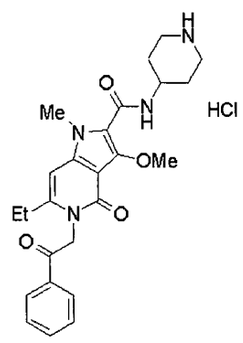
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 84%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 42 (100 mg, 0.271 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (70.7 mg, 0.353 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz),

1.32 - 1.51 (11 H, m), 1.74 - 1.89 (2 H, m), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.85 - 3.04 (2 H, m), 3.77 - 3.91 (5 H, m), 3.91 - 4.05 (4 H, m), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.06 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 130.

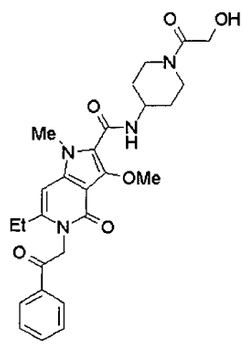
Producción de 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



A solución del compuesto del Ejemplo 129 (115 mg, 0.209 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml) en acetato de etilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

Ejemplo 131.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 130 (90.0 mg,

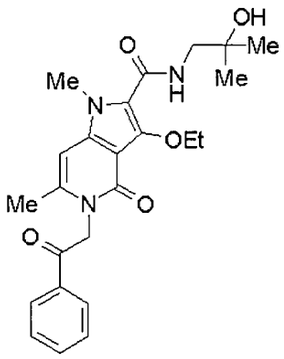
0.185 mmol), trietilamina (76.9 µl, 0.555 mmol) y THF (5 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (2 3.8 µl, 0.221 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se disolvió en THF (1.2 ml)-etanol (2.5 ml). Se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (250 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (0.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (61.2 mg, 65%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.23 (3 H, m), 1.31 - 1.59 (2 H, m,), 1.80 - 1.94 (2 H, m,), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.83 - 2.99 (1 H, m), 3.04 - 3.21 (1 H, m), 3.59 - 3.70 (1 H, m,), 3.89 (3 H, s), 3.97 - 4.26 (7 H, m), 4.49 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.56 - 7.67 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 132.

Producción de 3-etoxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

346

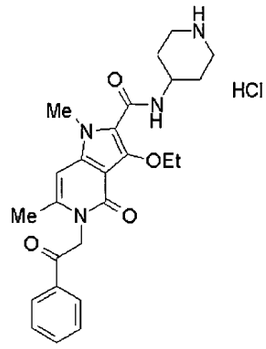


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65.8 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (100 mg, 0.271 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (31.5 mg, 0.353 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 (6 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.24 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.35 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.66 (1 H, s), 5.61 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 7.93 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 133.

Producción de 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



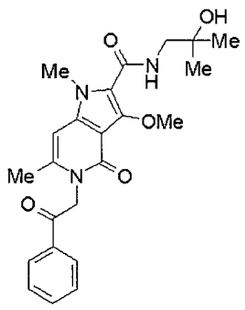
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (303 mg, 95%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (250 mg, 0.679 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (177 mg, 0.882 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz),

1.61 - 1.81 (2 H, m), 1.97 - 2.12 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.94 - 3.10 (2 H, m), 3.21 - 3.32 (2 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.81 (2 H, m), 8.04 - 8.17 (2 H, m), 8.85 (2 H, s amplio).

Ejemplo 134.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

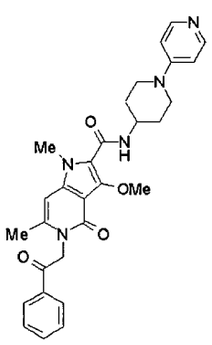


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (201 mg, 84%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (200 mg, 0.564 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (65.4 mg, 0.734 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 (6 H, s), 2.29 (3 H, s), 3.24 (2 H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.89 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.65 (1 H, s), 5.62 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 7.85 (1 H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 135.

Producción de 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

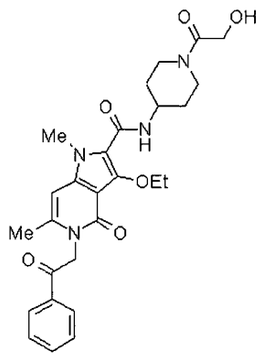


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (656 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (500 mg, 1.41 mmol) y 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina (388 mg, 1.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 - 1.65 (2 H, m), 1.85 - 1.97 (2 H, m,), 2.28 (3 H, s), 2.98 - 3,14 (2 H, m), 3.77 - 3.90 (5 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.01 - 4.15 (1 H, m), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 6.82 (2 H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.56 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.05 - 8.20 (4 H, m).

Ejemplo 136.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



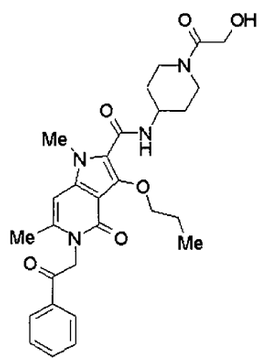
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 133 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (122 µl, 0.880 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (47.3 µl, 0.440 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (7 ml) y THF (2 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (102 mg, 65%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.31 - 1.57 (2 H, m), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.03 - 3.19 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.18 - 4.28 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.50 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.78 (4 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo 137.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

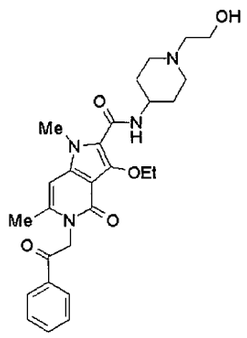


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (45.2 mg, 33%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 46 (100 mg, 0.262 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (61.1 mg, 0.314 mmol) y trietilamina (43,5 µl, 0.314 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.22 - 1.53 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (2 H, m), 1.85 - 1.95 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.77 - 2.92 (1 H, m), 3.00 - 3.17 (1 H, m), 3.60 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.25 (3 H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.50 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m,), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.05 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 138.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

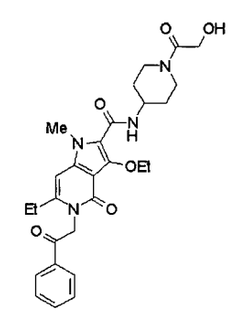


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (78.5 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 133 (135 mg, 0.277 mmol) y 2-bromoetanol (58.9 µl, 0.832 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.39 - 1.57 (2 H, m), 1.78 - 1.91 (2 H, m), 2.09 - 2.22 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.38 (2 H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.67 - 2.81 (2 H, m,), 3.48 (2 H, q, *J* = 6.2 Hz), 3.70 - 3.83 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.29 - 4.41 (3 H, m), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.56 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 139.

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



1) A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 48 (74.0 mg, 0.194 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol,

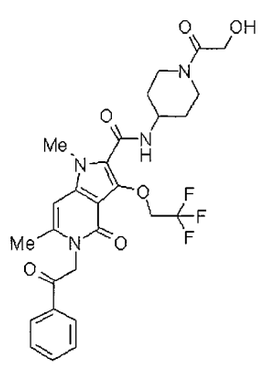
clorhidrato (49.1 mg, 0.252 mmol), HOBt (39.2 mg, 0.290 mmol) y trietilamina (34.9 µl, 0.252 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (61.2 mg, 60%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.29 (6 H, m), 1.32 - 1.56 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (2 H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.80 - 2.94 (1 H, m), 3.04 - 3.19 (1 H, m), 3.59 - 3.72 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.17 - 4.27 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.56 - 7.65 (2 H, m), 7.66 - 7.77 (2 H, m), 8.07 - 8.14 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. punto de fusión: 204°C

Ejemplo 140.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



352

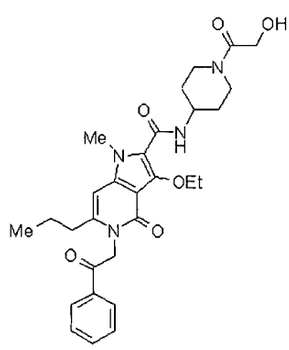
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (70.0 mg, 0.166 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (42.0 mg, 0.216 mmol), HOBt (33.6 mg, 0.249 mmol) y trietilamina (29.9 µl, 0.216 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (51,3 mg, 55%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.94 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.74 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.16 (1 H, m), 3.63 - 3.75 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.06 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.65 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. punto de fusión: 132°C

Ejemplo 141.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



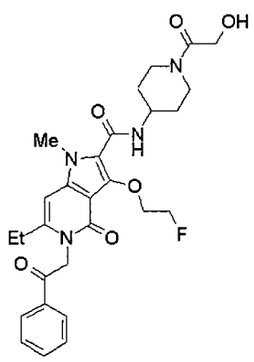
353

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 57 (200 mg, 0.504 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (128 mg, 0.656 mmol), HOBt (102 mg, 0.757 mmol) y trietilamina (90.8 µl, 0.656 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (145 mg, 0.757 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (224 mg, 83%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 - 1.66 (4 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.51 - 2.59 (2 H, m), 2.81 - 2.95 (1 H, m), 3.04 - 3.18 (1 H, m), 3.61 - 3.71 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.96 - 4.14 (3 H, m), 4.18 - 4.27 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.51 (1 H, t, J = 5.1 Hz), 5.55 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.56 - 7.77 (4 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo 142.

Producción de 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

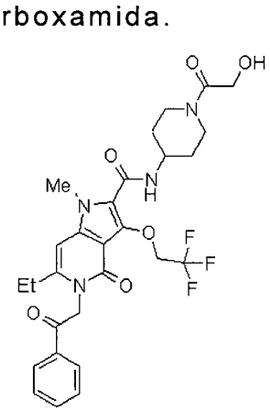


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 59 (202 mg, 0.504 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (128 mg, 0.656 mmol), HOBt (102 mg, 0.757 mmol) y trietilamina (90.8 µl, 0.656 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (145 mg, 0.757 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (219 mg, 80%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 - 1.48 (2 H, m), 1.87 (2 H, s), 2.59 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.17 (1 H, m), 3.57 - 3.73 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.97 - 4.13 (3 H, m), 4.18 - 4.32 (1 H, m), 4.45 - 4.81 (5 H, m), 5.59 (2 H, s), 6.49 - 6.56 (1 H, m), 7.55 - 7.66 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 143.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



1) A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 61 (230 mg, 0.527 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol,

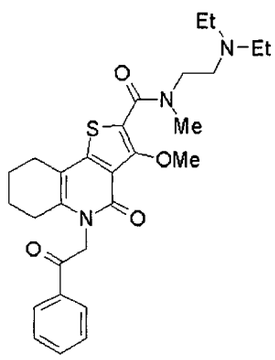
clorhidrato (133 mg, 0.685 mmol), HOBt (107 mg, 0.791 mmol) y trietilamina (95.0 µl, 0.685 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (152 mg, 0.791 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 1/0), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (146 mg, 48%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.49 (5 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.76 - 2.88 (1 H, m), 3.02 - 3.15 (1 H, m), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.16 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.05 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.63 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 159°C

Ejemplo 144.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

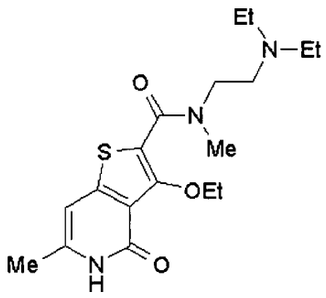


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (54.0 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 66 (150 mg, 0.377 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (79.3 µl, 0.490 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.74 - 1.05 (6 H, m), 1.67 - 1.85 (4 H, m), 2.19 - 2.65 (10 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.40 - 3.56 (2 H, m), 3.82 (3 H, s), 5.65 (2 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 145.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

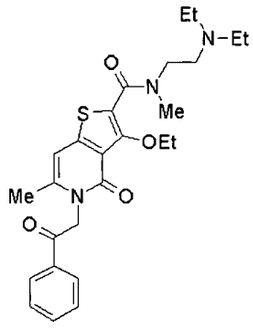


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 70 (2.50 g, 6.51 mmol), ácido clorhídrico 6N (15 ml) y DMF (15 ml) se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y agua (20 ml) se agregó al residuo. La mezcla se neutralizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (568 mg, 24%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.05 (6H, m), 1.21 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.25 - 2.65 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.40 - 3.55 (2H, m), 4.13 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.54 (1H, s), 11.41 (1H, s).

Ejemplo 146.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

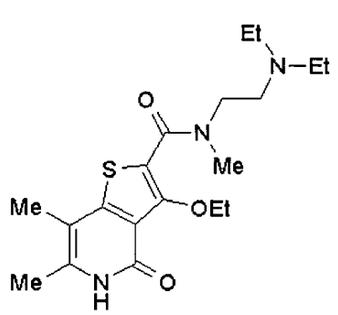


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 145 (300 mg, 0.821 mmol), bromuro de fenacilo (196 mg, 0.985 mmol), carbonato de potasio (272 mg, 1.97 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 6°C durante 15 hrs. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/9 a 10/0) para dar el compuesto del título (51.2 mg, 13%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.05 (6H, m), 1.15 - 1.20 (3H, m), 2.25 - 2.65 (9H, m), 3.02 (3H, s amplio), 3.40 - 3.55 (2H, m), 4.05 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 5.66 (2H, s), 6.80 - 6.81 (1H, m), 7.62 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 147.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

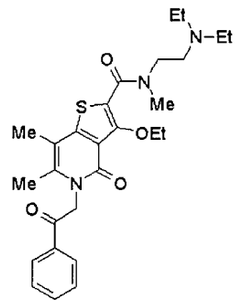


Del mismo modo que en el Ejemplo 145, el compuesto del título (60 mg, 29%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 74 (220 mg, 0.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.17 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.48 - 2.73 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.61 (2H, s amplio), 4.27 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 12.31 (1H, s amplio).

Ejemplo 148.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



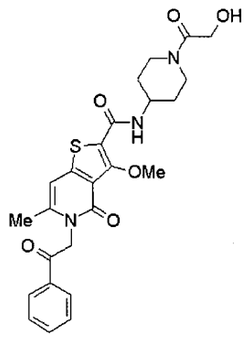
Del mismo modo que en el Ejemplo 146, el compuesto del título (10 mg, 12%) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 147 (60 mg, 0.16 mmol) y bromuro de fenacilo (196 mg, 0.985 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.15 (6 H, m), 1.34 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.21 - 2.80 (12 H, m), 3.16 (3H, s), 3.62 (2 H, s amplio), 4.22 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.67 (2 H, s), 7.54 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (1 H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.08 (2 H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo 149.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

359

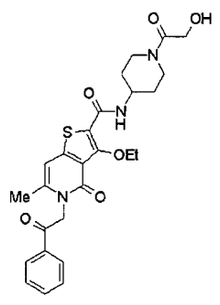


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (224 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 78 (200 mg, 0.560 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (142 mg, 0.727 mmol) y trietilamina (101 µl, 0.727 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.38 - 1.66 (2 H, m), 1.79 - 1.92 (2 H, m), 2.26 - 2.35 (3 H, m), 2.78 - 2.94 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (1 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 3.94 - 4.14 (6 H, m), 4.18 - 4.30 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.68 (2 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.56 - 7.69 (3 H, m), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 150.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]- 6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



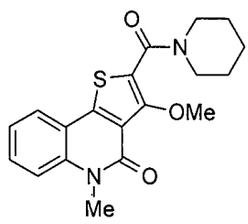
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (178 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 79 (200 mg, 0.538 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (142 mg, 0.727 mmol) y trietilamina (101 µl, 0.727 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz),

1.37 - 1.61 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.02 - 3.18 (1 H, m), 3.59 - 3.73 (1 H, m), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.21 - 4.33 (3 H, m), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.68 (2 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.57 - 7.70 (3 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.17 (2 H, m).

Ejemplo 151.

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

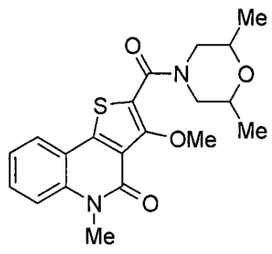


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y piperidina.

LC/EM 357 (M+H).

Ejemplo 152.

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

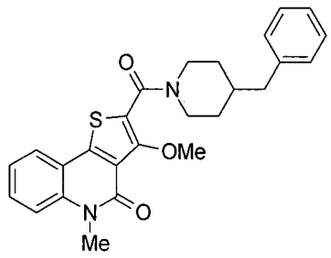


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2,6-dimetilmorfolina.

LC/EM 387 (M+H).

Ejemplo 153.

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

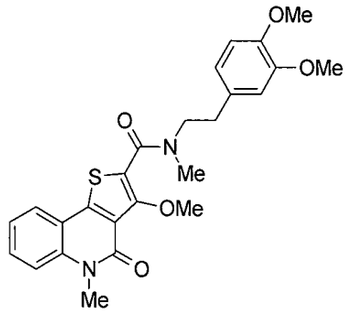


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 447 (M+H).

Ejemplo 154.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

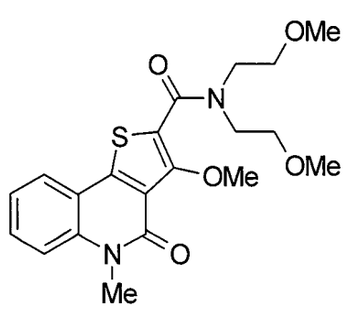


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 155.

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

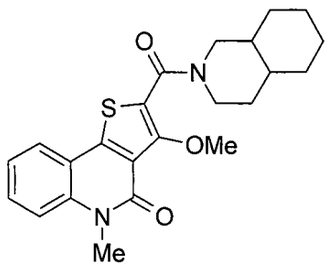


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 405 (M+H).

Ejemplo 156

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

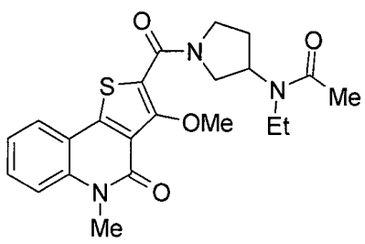


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 157.

Producción de N-etil-N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

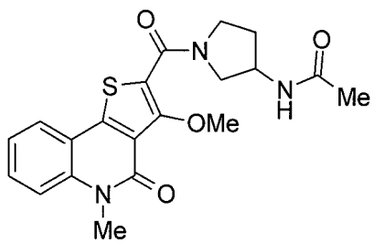
LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 158.

Producción de N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-

363

c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.

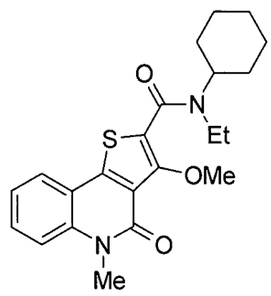


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 159.

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

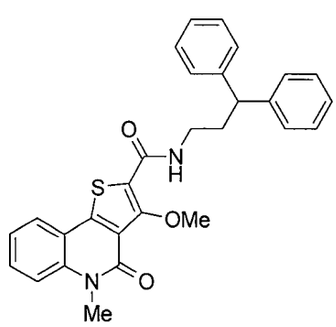


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 160.

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

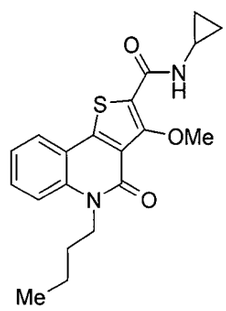


Una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 en DMF (0.10 M, 0.601 ml, 60 μmol) se diluyó con DMF (0.200 ml), y una solución de 3.3-difenilpropan-1-amina en DMF (1.0 M, 0.062 ml, 62 μmol) y se agregaron una solución (de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF 0.50 M, 0.134 ml, 67 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y agua (1 ml) a la mezcla de reacción. Luego de agitar durante 2.5 hrs, se agregó hidrógeno carbonato de sodio (7 mg) y la mezcla se agitó. La fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21.9 mg, 76%).

LC/EM 483 (M+H).

Ejemplo 161.

Producción de 5-butil-N-ciclopropil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



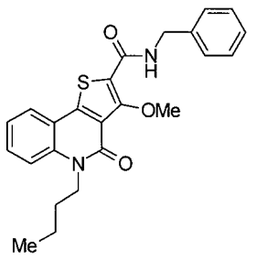
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y ciclopropanamina.

LC/EM 371 (M+H).

Ejemplo 162.

Producción de N-bencil-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

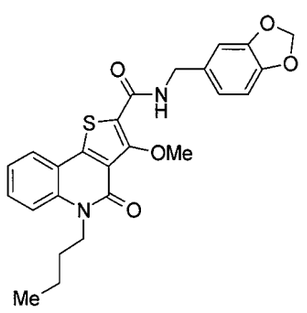


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 163.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

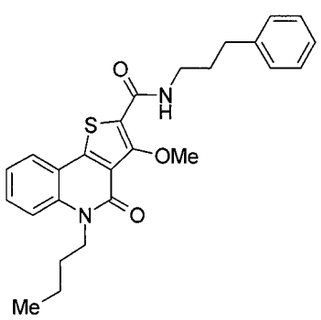


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 164.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



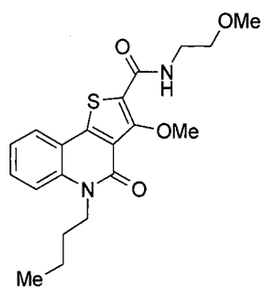
366

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 449 (M+H).

Ejemplo 165.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

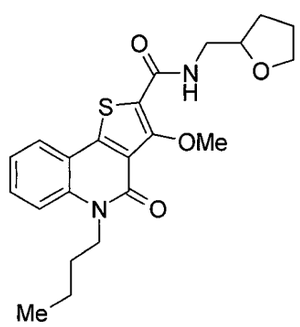


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 389 (M+H).

Ejemplo 166.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

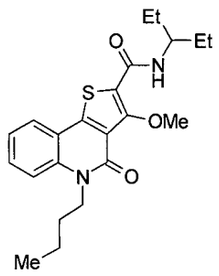


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 167.

Producción de 5-butil-N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

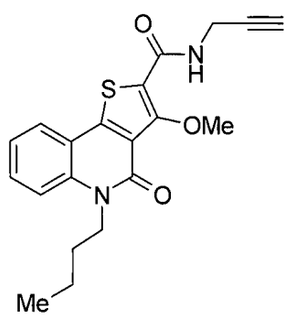


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y pentan-3-amina.

LC/EM 401 (M+H).

Ejemplo 168.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

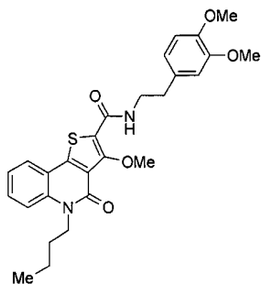


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 369 (M+H).

Ejemplo 169.

Producción de 5-butil-N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

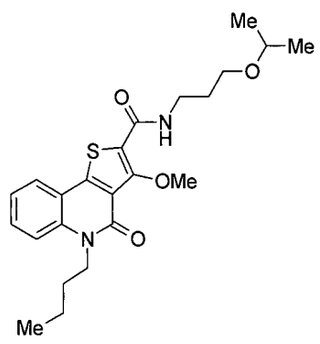


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(3.4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 170.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

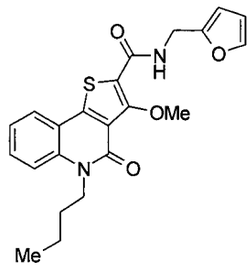


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 171.

Producción de 5-butil-N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

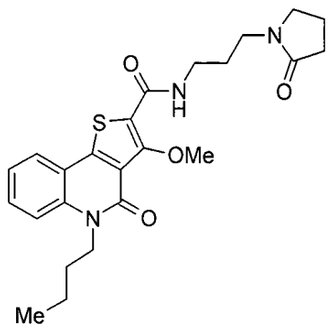


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 172.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

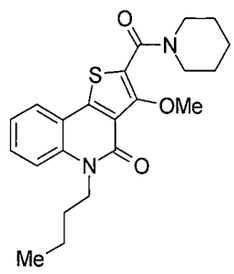


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 173.

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

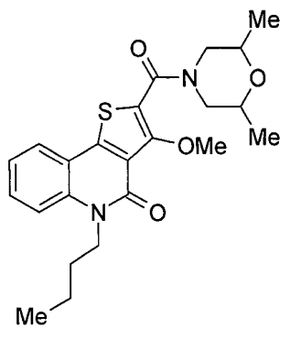


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y piperidina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 174.

Producción de 5-butil-2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

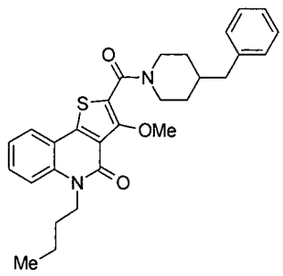


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 175.

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

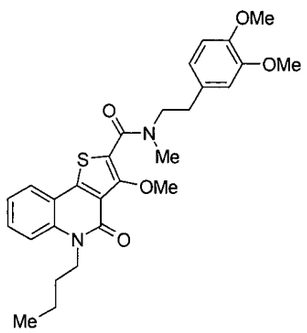


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 489 (M+H).

Ejemplo 176.

Producción de 5-butil-N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

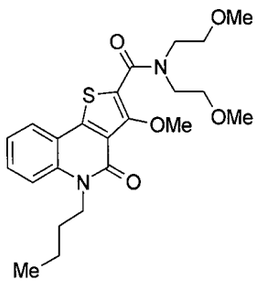


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 177.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

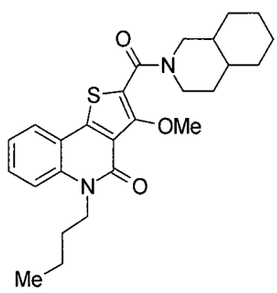


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 447 (M+H).

Ejemplo 178.

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

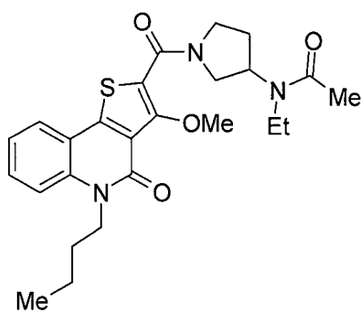


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 453 (M+H).

Ejemplo 179.

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-etilacetamida.

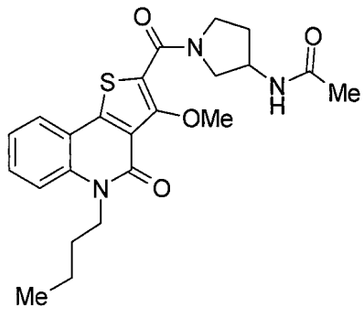


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 180.

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.

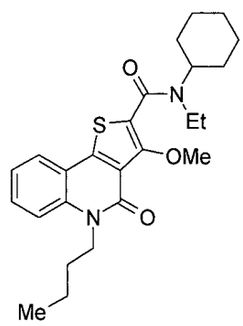


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 181.

Producción de 5-butil-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

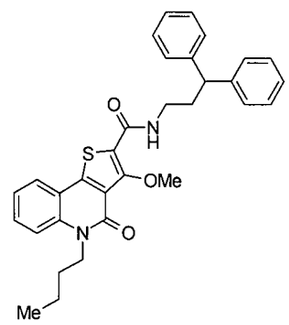


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 441 (M+H).

Ejemplo 182.

Producción de 5-butil-N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

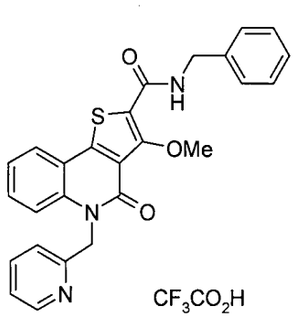


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 525 (M+H).

Ejemplo 183.

Producción de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

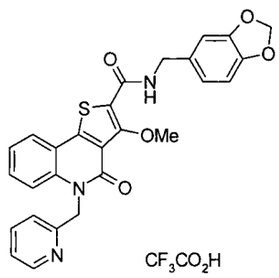


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 184.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

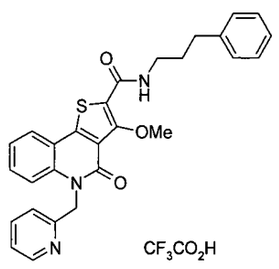


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 185.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

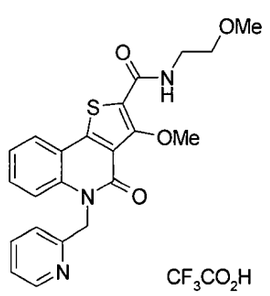


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 186.

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

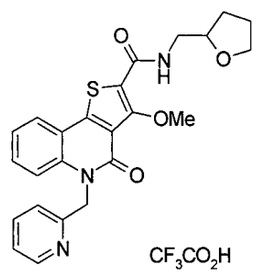


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 424 (M+H).

Ejemplo 187.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

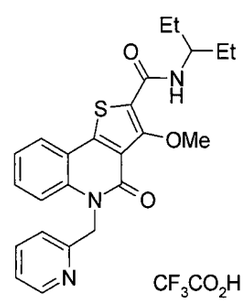


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 188.

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

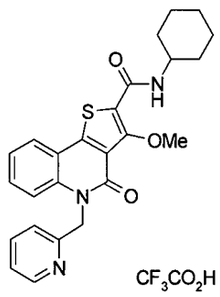


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y pentan-3-amina.

LC/EM 436 (M+H).

Ejemplo 189.

Producción de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

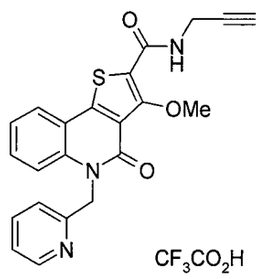


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y ciclohexanamina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 190.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



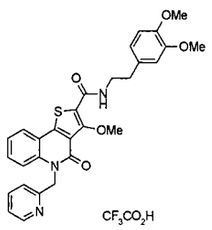
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 404 (M+H).

Ejemplo 191.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

trifluoroacetato.

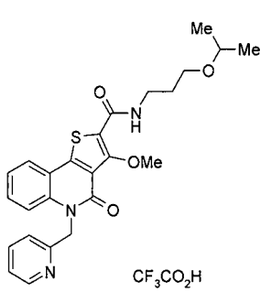


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 192.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

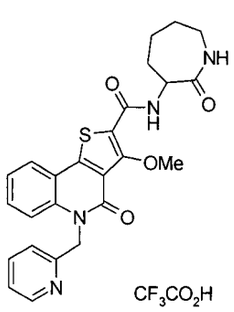


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 466 (M+H).

Ejemplo 193.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

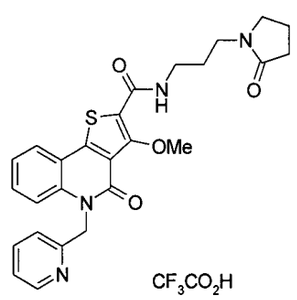


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 194

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

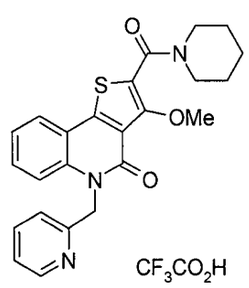


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 491 (M+H).

Ejemplo 195

Producción de 3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

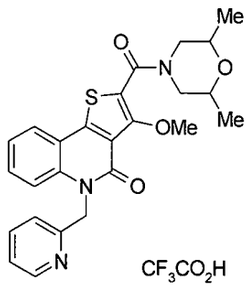


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y piperidina.

LC/EM 434 (M+H).

Ejemplo 196

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

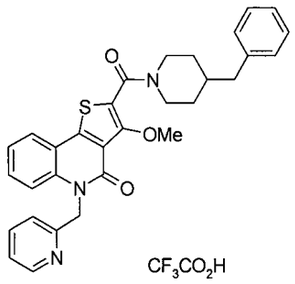


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 197

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

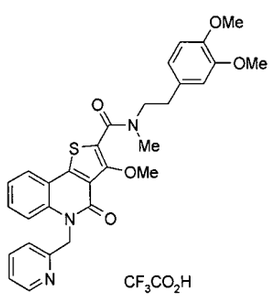


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 524 (M+H).

Ejemplo 198

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

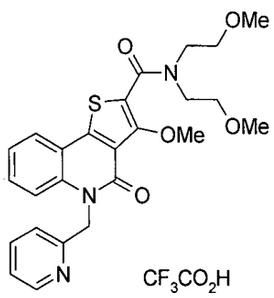


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 544 (M+H).

Ejemplo 199

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

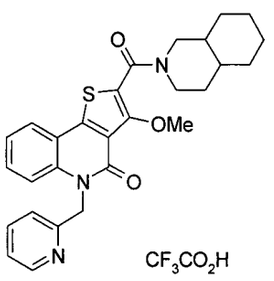


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 482 (M+H).

Ejemplo 200

Producción de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

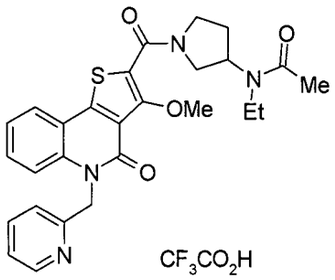


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 488 (M+H).

Ejemplo 201

Producción de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida, trifluoroacetato

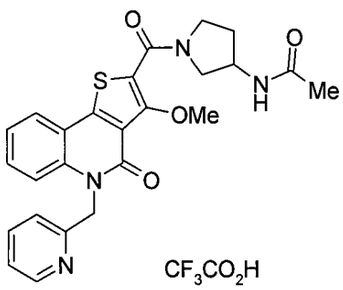


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 505 (M+H).

Ejemplo 202

Producción de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida, trifluoroacetato



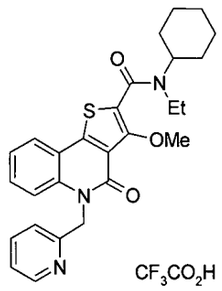
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 203

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-

ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

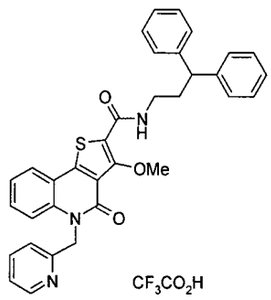


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 476 (M+H).

Ejemplo 204

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

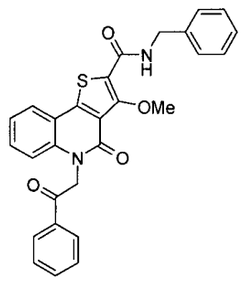


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 560 (M+H).

Ejemplo 205

Producción de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

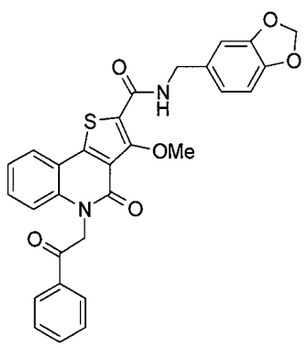


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 483 (M+H).

Ejemplo 206

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

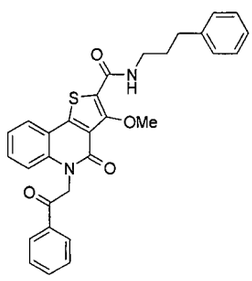


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 527 (M+H).

Ejemplo 207

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



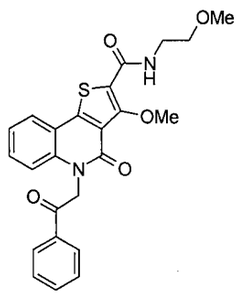
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 208

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

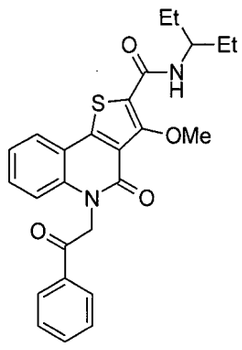


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 209

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

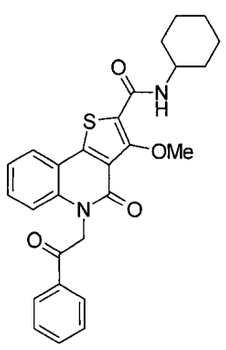


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y pentan-3-amina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 210

Producción de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

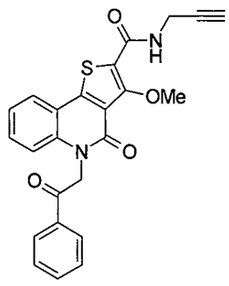


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y ciclohexanamina.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 211

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

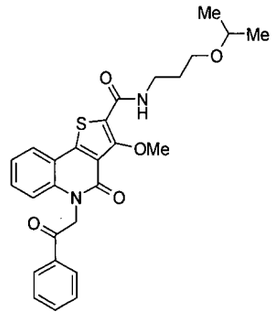


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 212

Producción de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



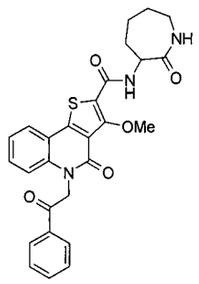
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 213

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(2-oxo-2-

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

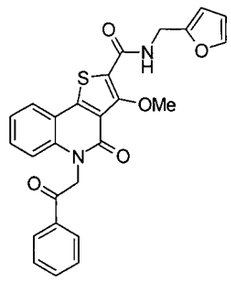


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 214

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

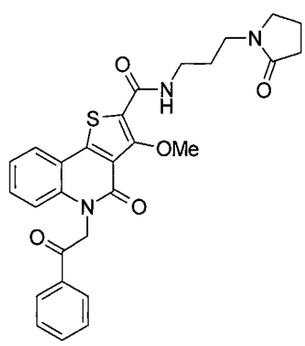


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 215

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

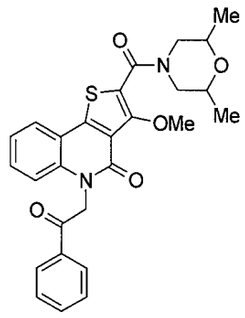


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 518 (M+H).

Ejemplo 216

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

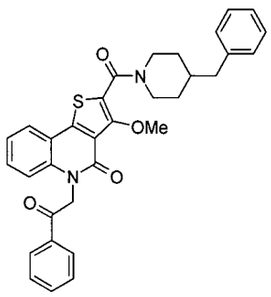


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 491 (M+H).

Ejemplo 217

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



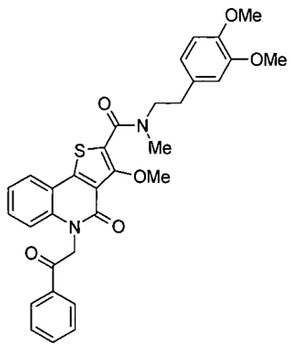
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 551 (M+H).

Ejemplo 218

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-

oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

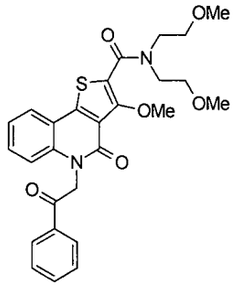


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 571 (M+H).

Ejemplo 219

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

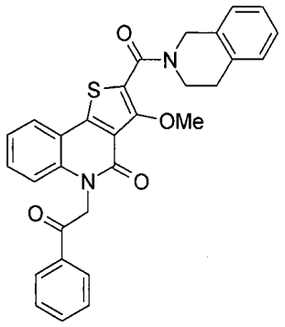


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 220

Producción de 2-(3.4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

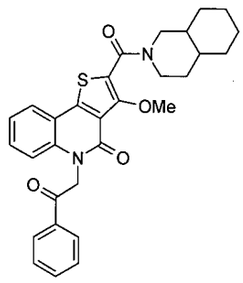


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 221

Producción de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

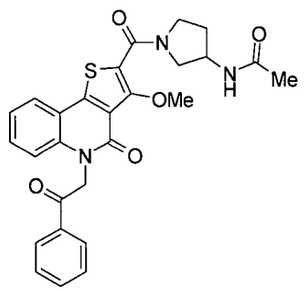


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 515 (M+H).

Ejemplo 222

Producción de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida



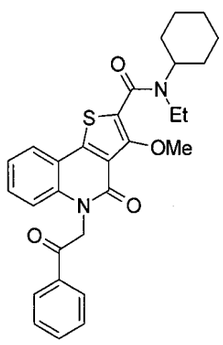
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 223

390

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

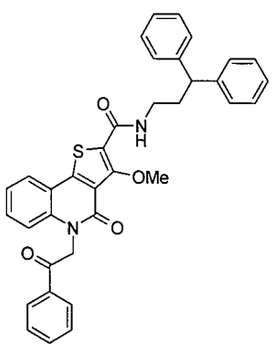


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 224

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

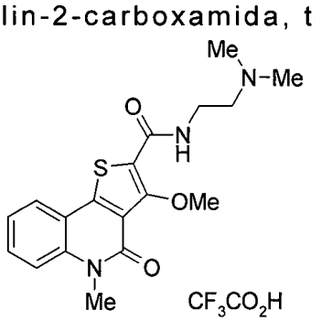


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 587 (M+H).

Ejemplo 225

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

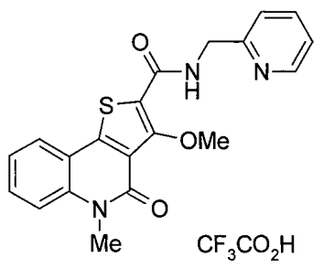


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 360 (M+H).

Ejemplo 226

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

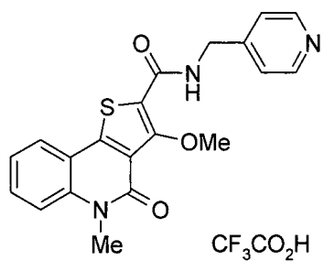


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 227

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

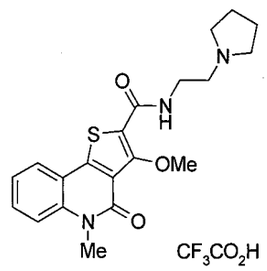


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 228

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

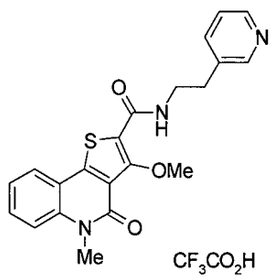


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 229

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

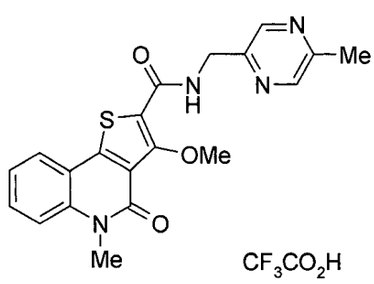


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 394 (M+H).

Ejemplo 230

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

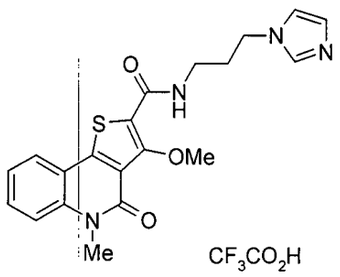


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 395 (M+H).

Ejemplo 231

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

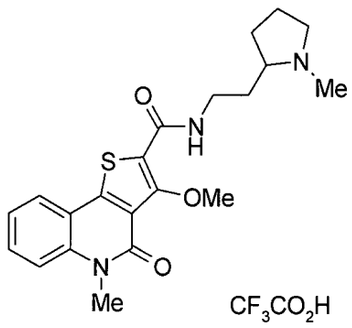


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 397 (M+H).

Ejemplo 232

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



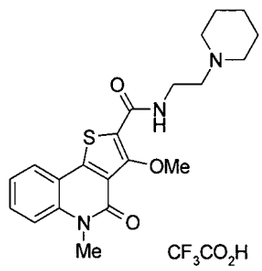
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 233

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

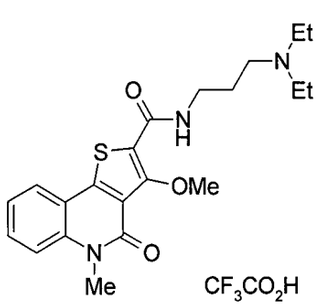


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 234

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

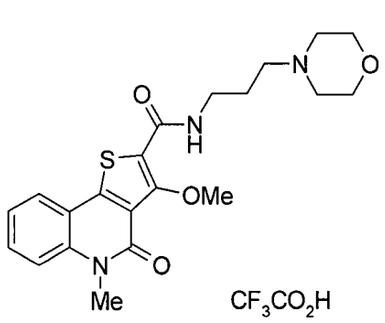


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 235

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



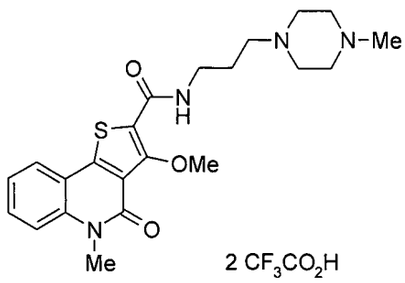
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 416 (M+H).

Ejemplo 236

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

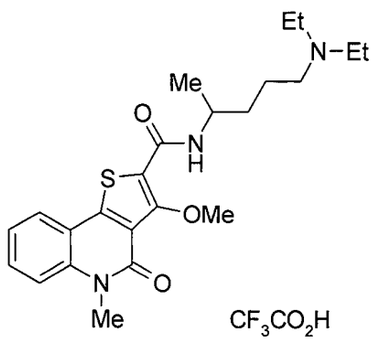


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 237

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



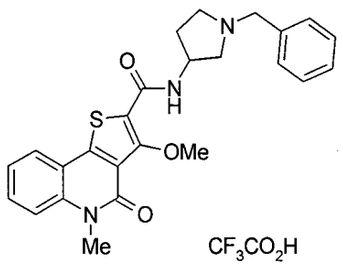
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 238

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-

4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

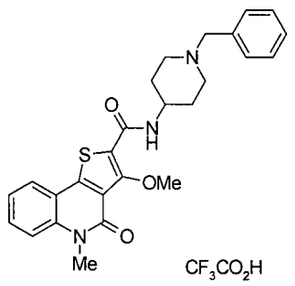


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 239

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

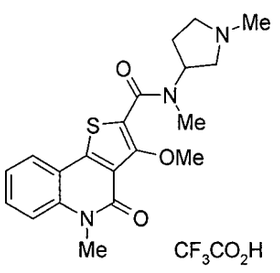


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 462 (M+H).

Ejemplo 240

Producción de 3-metoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



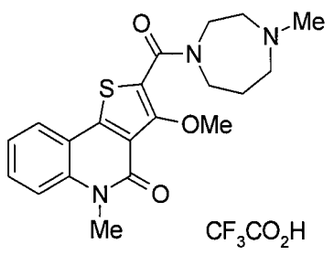
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 241

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

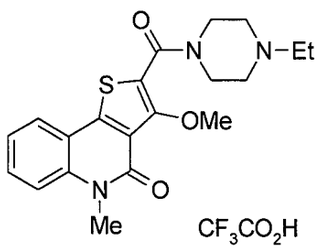


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 242

Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

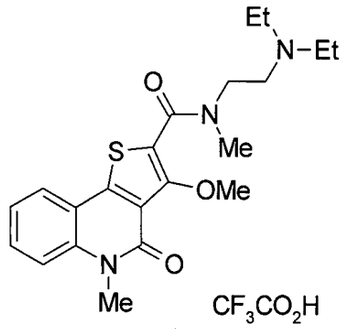


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 243

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

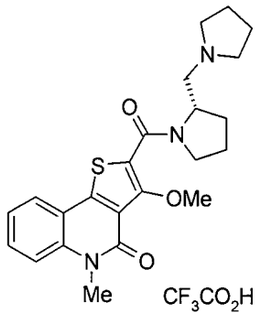


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 244

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

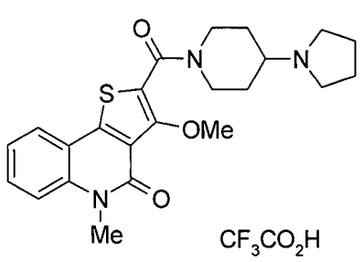


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 426 (M+H).

Ejemplo 245

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

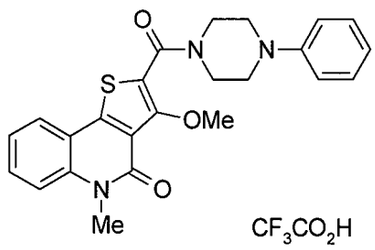


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 426 (M+H).

Ejemplo 246

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

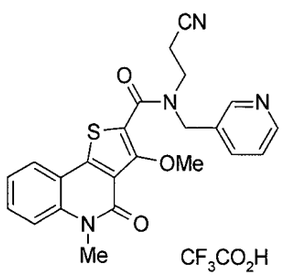


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 434 (M+H).

Ejemplo 247

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

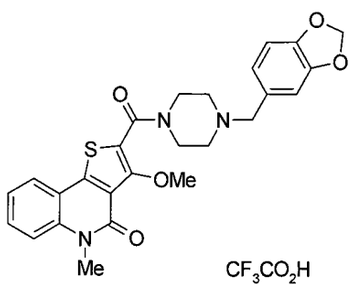


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 248

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

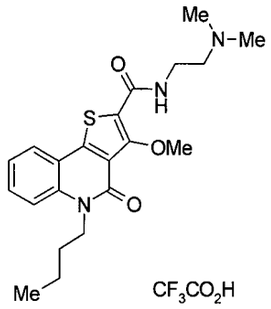


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 249

Producción de 5-butil-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

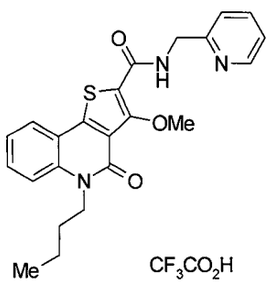


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 250

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

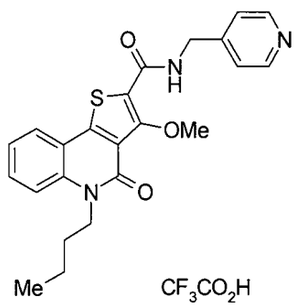


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 251

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

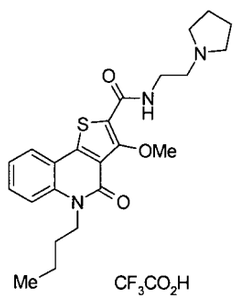


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 252

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



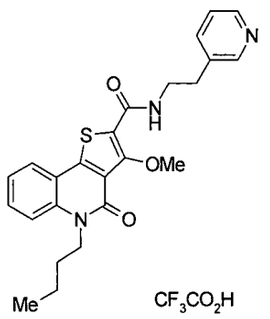
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 253

402

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

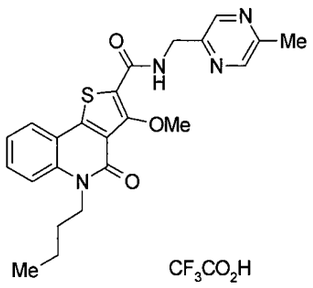


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 436 (M+H).

Ejemplo 254

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

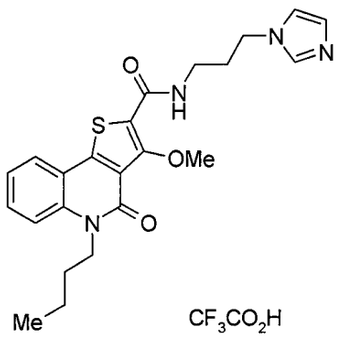


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 255

Producción de 5-butil-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



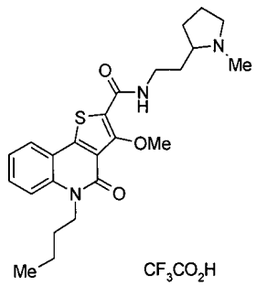
403

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 256

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

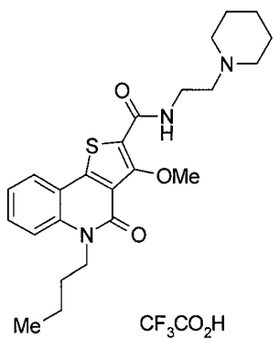


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 257

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

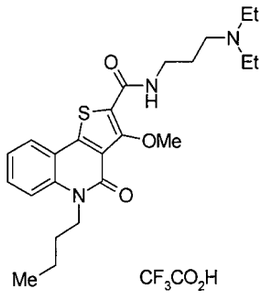


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 258

Producción de 5-butil-N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

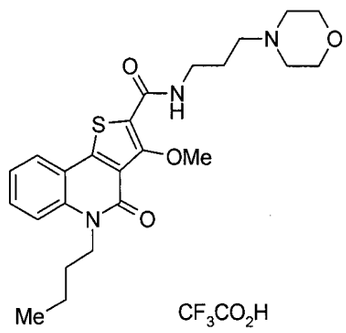


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 259

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

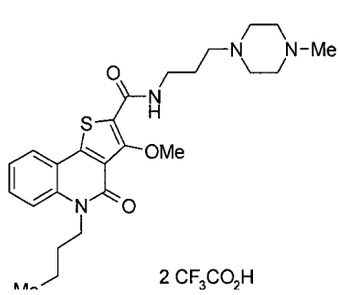


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 260

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

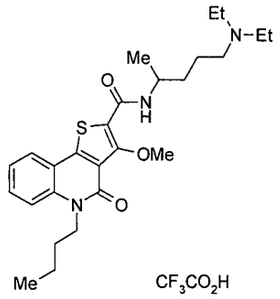


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 261

Producción de 5-butil-N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

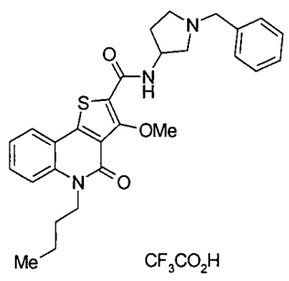


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 262

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



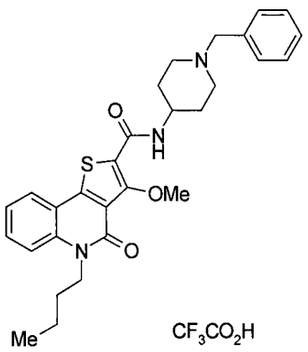
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 263

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

406

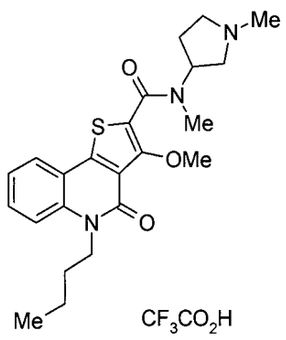


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 264

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

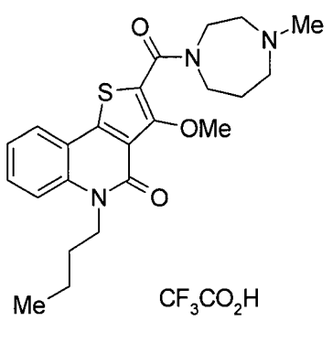


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 265

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

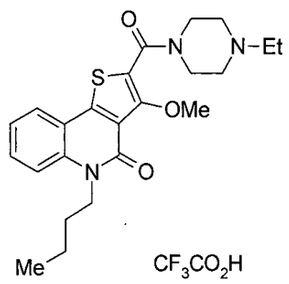


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 266

Producción de 5-butil-2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

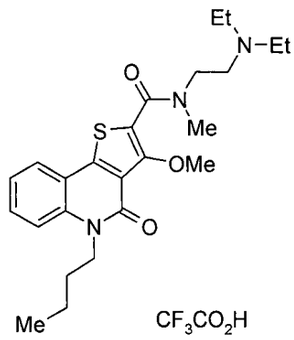


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 267

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



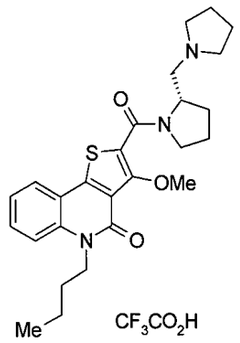
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

103 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 268

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

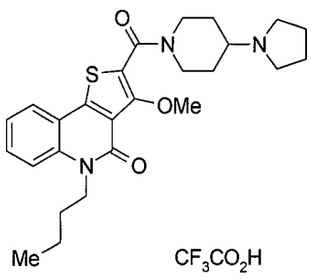


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 269

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

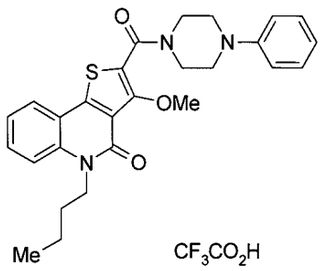


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 270

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

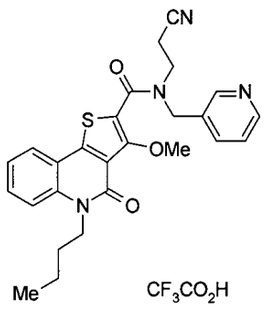


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 476 (M+H).

Ejemplo 271

Producción de 5-butil-N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

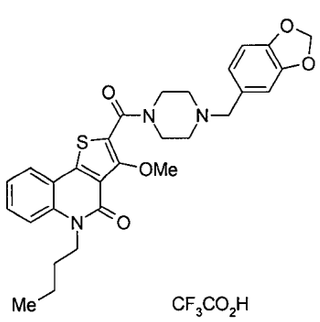


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 272

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

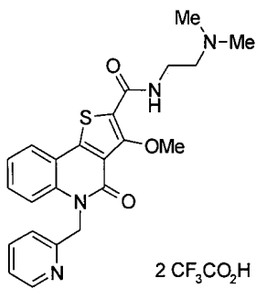


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 273

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

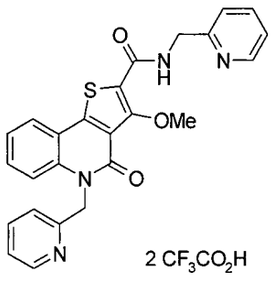


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 274

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N,5-bis(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



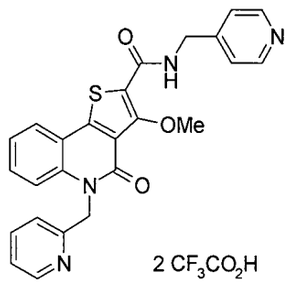
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 275

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-4-

ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

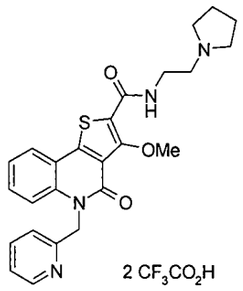


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 276

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

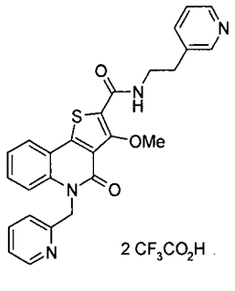


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 277

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

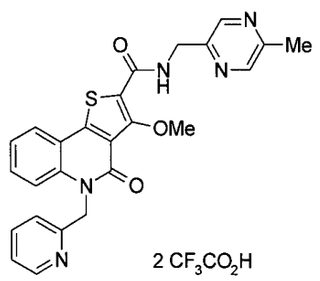


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 278

Producción de 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

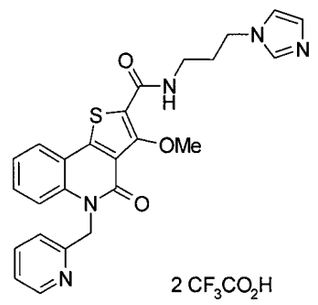


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 279

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



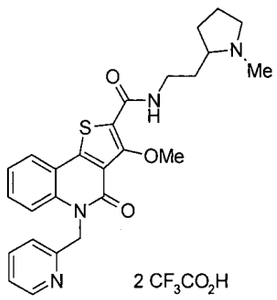
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 474 (M+H).

413

Ejemplo 280

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

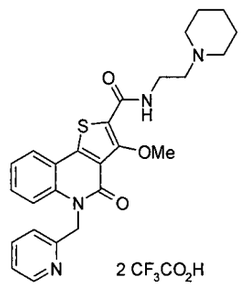


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 281

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

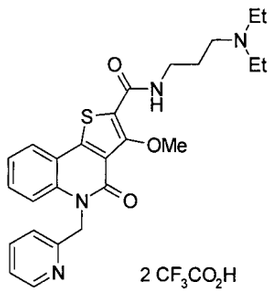


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 282

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

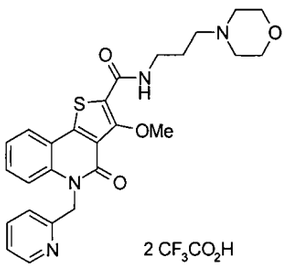


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 283

Producción de 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

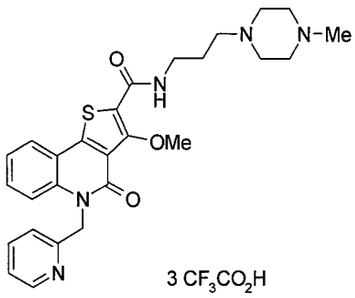


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 284

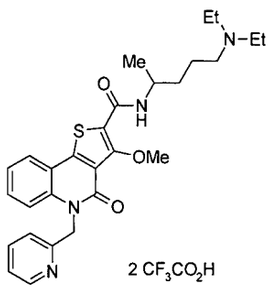
Producción de 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida tri trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

Ejemplo 285

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

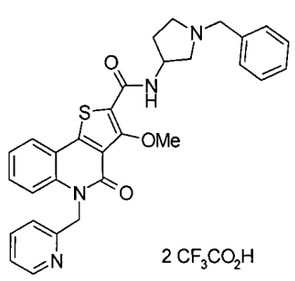


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 286

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



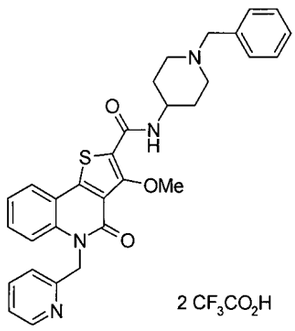
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 525 (M+H).

Ejemplo 287

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-

2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

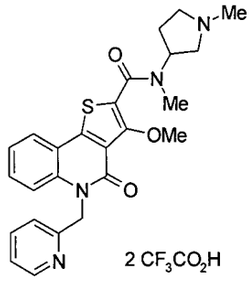


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 539 (M+H).

Ejemplo 288

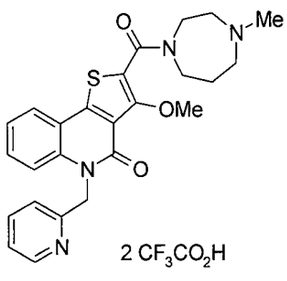
Producción de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 289

Producción de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

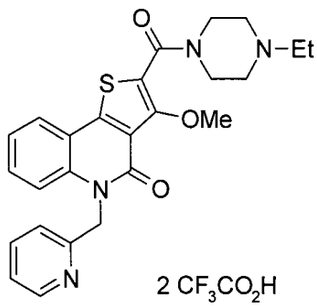


417

Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-metil-1,4-diazepano.

Ejemplo 290

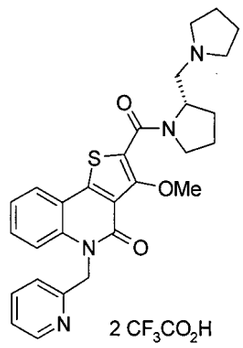
Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-etilpiperazina.

Ejemplo 291

Producción de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



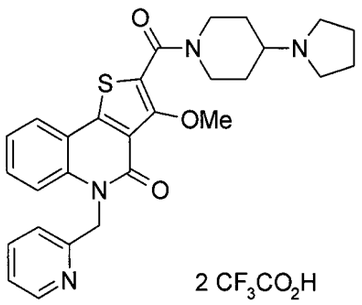
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 292

Producción de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

ditrifluoroacetato

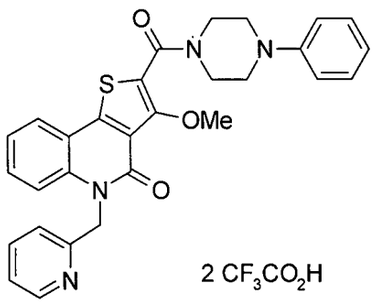


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 293

Producción de 3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

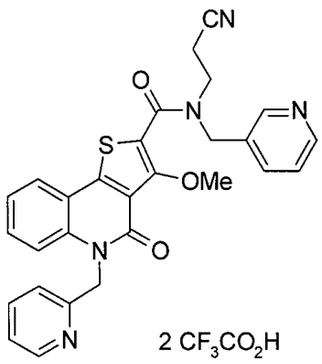


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 294

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

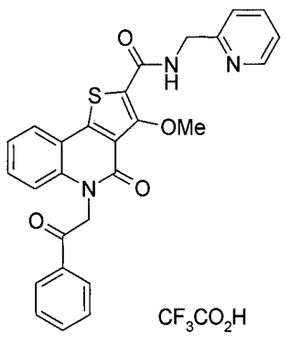


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 510 (M+H).

Ejemplo 295

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

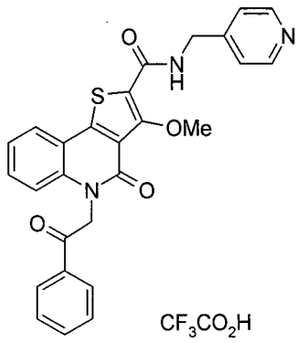


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 296

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



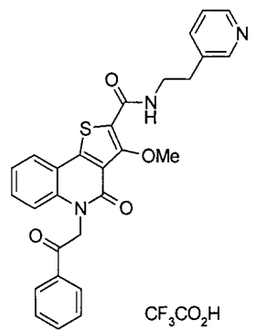
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 297

420

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

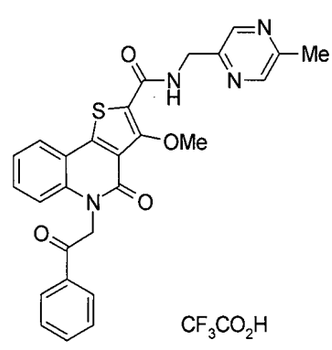


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 498 (M+H).

Ejemplo 298

Producción de 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

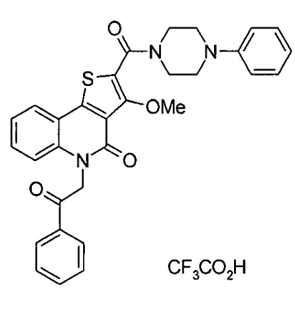


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 499 (M+H).

Ejemplo 299

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



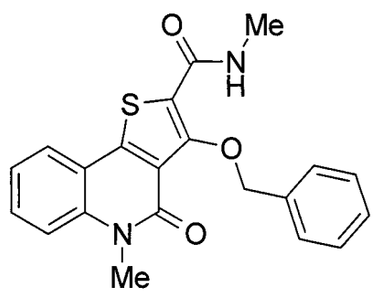
421

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 538 (M+H).

Ejemplo 300

Producción de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

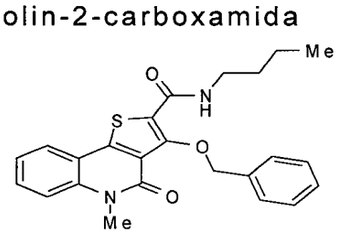


A una solución (0,15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de metanamina (solución 2.0 M de THF) en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y clorhidrato de WSC en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12.4 mg, 55%).

LC/EM 379 (M+H).

Ejemplo 301

Producción de 3-(benciloxi)-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

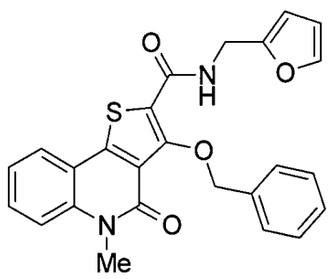


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y butan-1-amina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 302

Producción de 3-(benciloxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

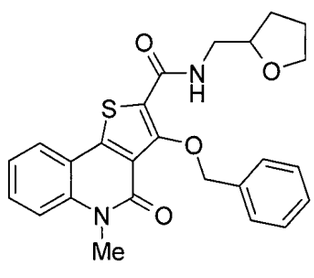


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 303

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

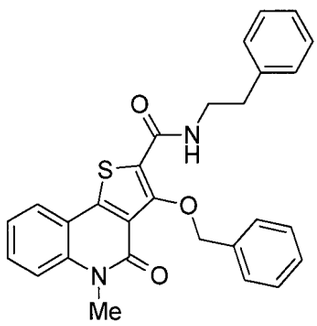


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 449 (M+H).

Ejemplo 304

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

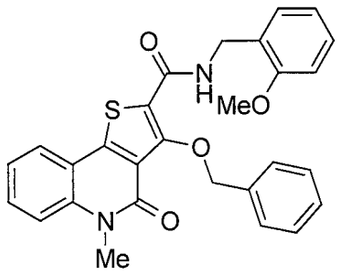


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-feniletanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 305

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

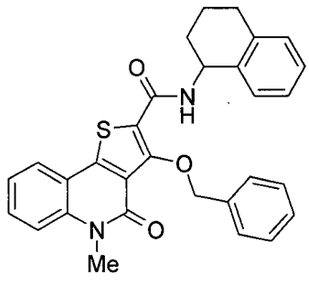


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 485 (M+H).

Ejemplo 306

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



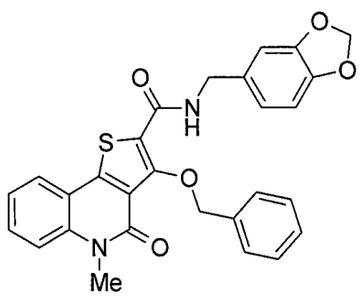
424

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 307

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

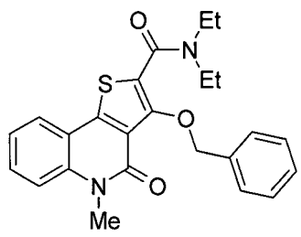


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 499 (M+H).

Ejemplo 308

Producción de 3-(benciloxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

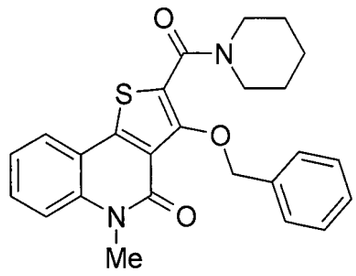


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-etiletanamina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 309

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

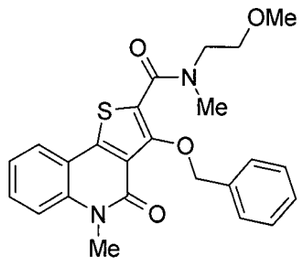


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y piperidina.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 310

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

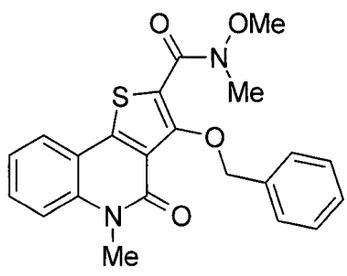


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 311

Producción de 3-(benciloxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

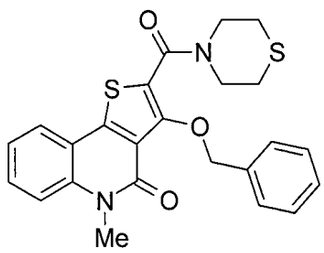


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 409 (M+H).

Ejemplo 312

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

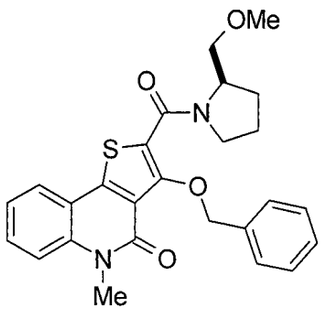


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y tiomorfolina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 313

Producción de 3-(benciloxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



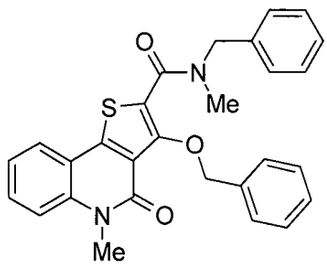
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 314

Producción de N-bencil-3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

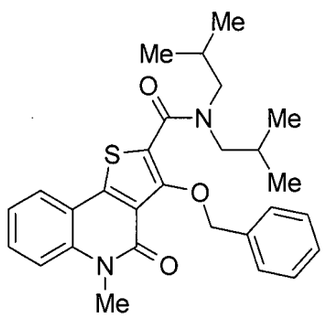


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 315

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

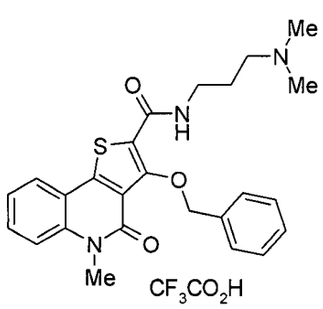


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 316

Producción de 3-(benciloxi)-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

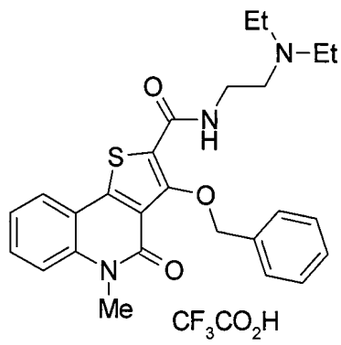


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 317

Producción de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

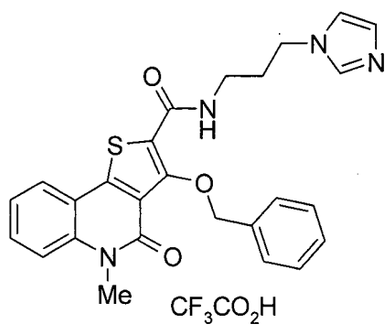


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 318

Producción de 3-(benciloxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

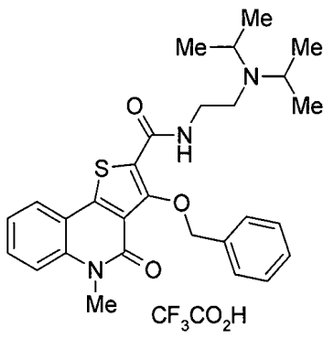


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 319

Producción de 3-(benciloxi)-N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

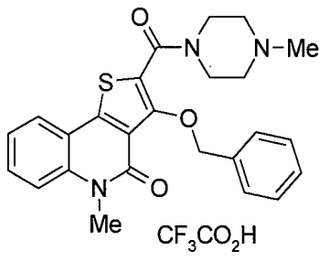


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 320

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

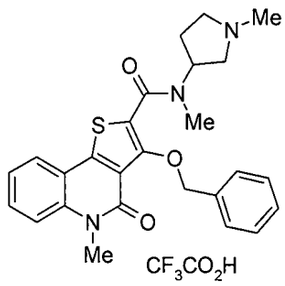


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 321

Producción de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

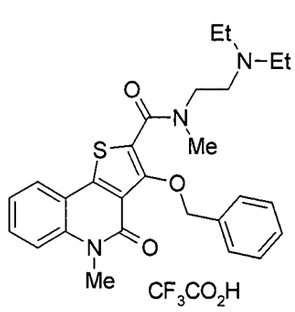


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 462 (M+H).

Ejemplo 322

Producción de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

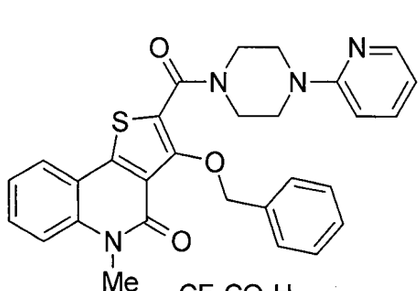


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 478 (M+H).

Ejemplo 323

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

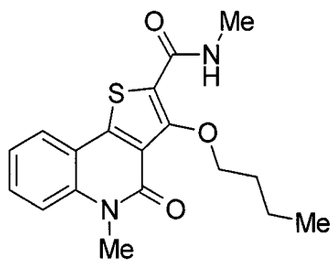


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 324

Producción de 3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

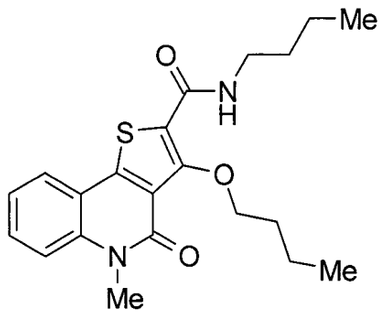


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 345 (M+H).

Ejemplo 325

Producción de 3-butoxi-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

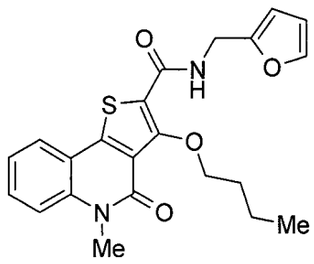


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y butan-1-amina.

LC/EM 387 (M+H).

Ejemplo 326

Producción de 3-butoxi-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

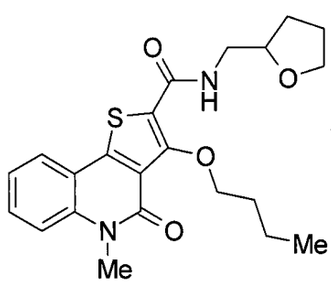


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 327

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

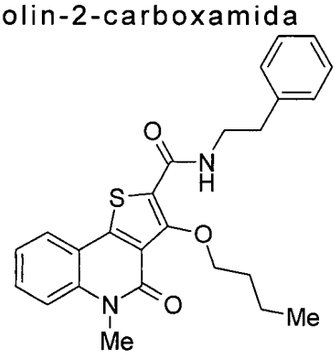


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 328

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

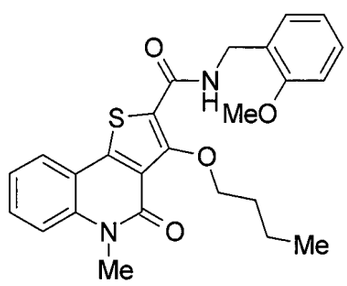


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-feniletanamina.

LC/EM 435 (M+H).

Ejemplo 329

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

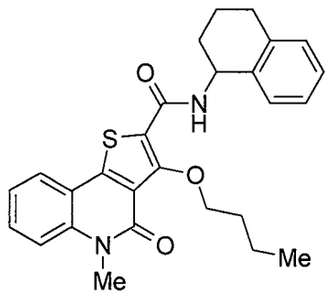


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 330

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



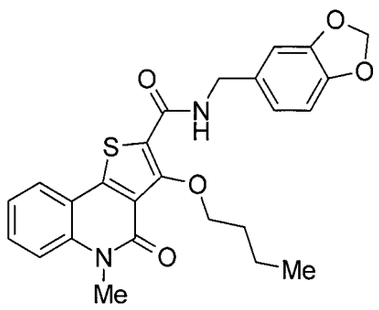
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 331

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-butoxi-5-metil-4-

oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

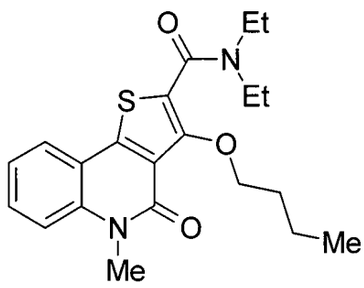


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 332

Producción de 3-butoxi-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

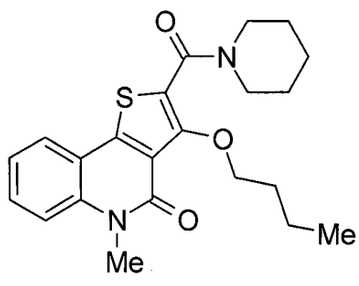


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N-etiletanamina.

LC/EM 387 (M+H).

Ejemplo 333

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

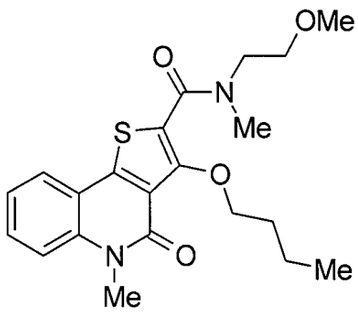


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y piperidina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 334

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

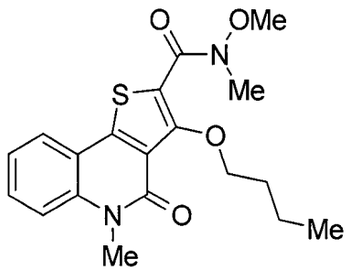


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 335

Producción de 3-butoxi-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



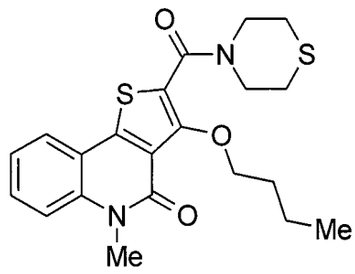
A una solución (0.15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 en DMF se agregaron una mezcla de una suspensión (0.66 M, 0.111 ml, 73 μmol) de N-metoximetanamina, clorhidrato en DMF y trietilamina (10.9 μml, 78 μmol), y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y clorhidrato de WSC en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16.6 mg, 74%).

LC/EM 375 (M+H).

Ejemplo 336

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

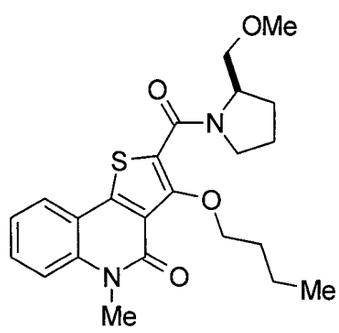


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y tiomorfolina.

LC/EM 417 (M+H).

Ejemplo 337

Producción de 3-butoxi-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



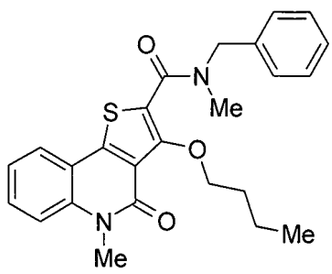
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

92 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 338

Producción de N-bencil-3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

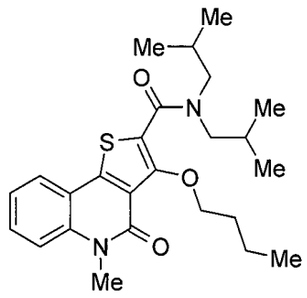


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 435 (M+H).

Ejemplo 339

Producción de 3-butoxi-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

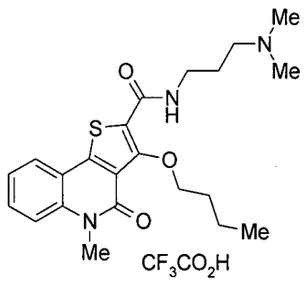


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 443 (M+H).

Ejemplo 340

Producción de 3-butoxi-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

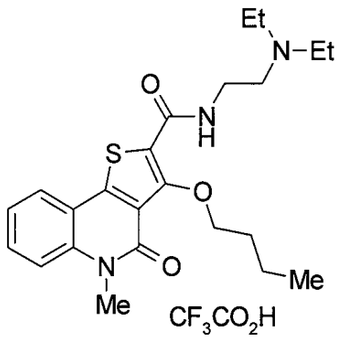


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 416 (M+H).

Ejemplo 341

Producción de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

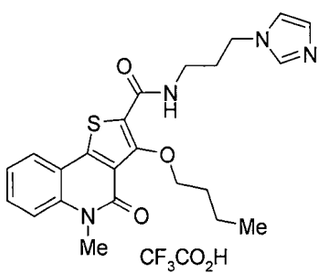


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 342

Producción de 3-butoxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



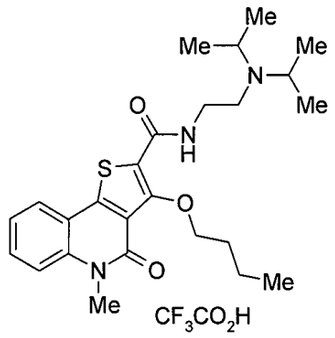
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 343

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

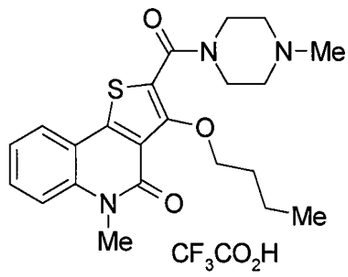


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 344

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

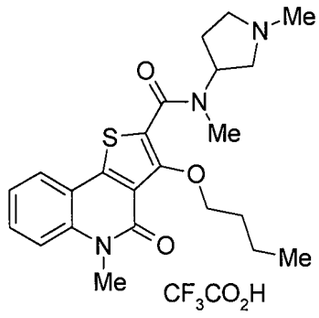


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 414 (M+H).

Ejemplo 345

Producción de 3-butoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

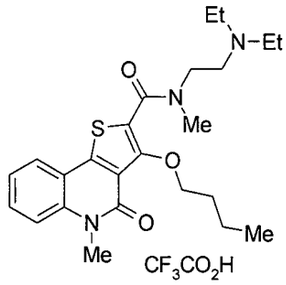


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 346

Producción de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

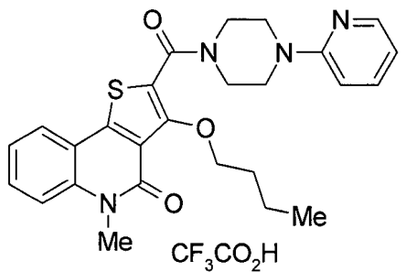


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 347

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

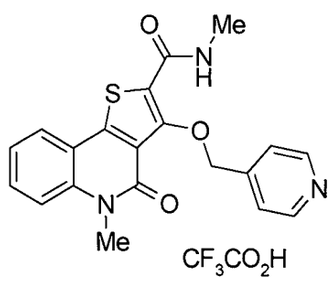


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 348

Producción de N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

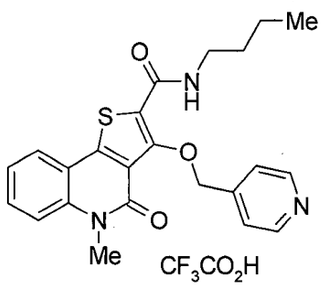


A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de metanamina (solución 2.0 M de THF) en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13.2 mg, 67%).

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 349

Producción de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



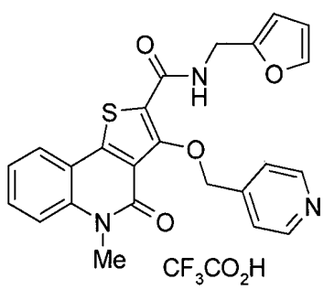
442

A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de butan-1-amina en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSC-D en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13.5 mg, 63%).

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 350

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

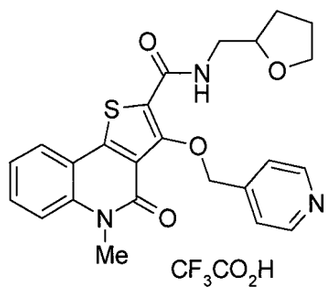


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 446 (M+H).

Ejemplo 351

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

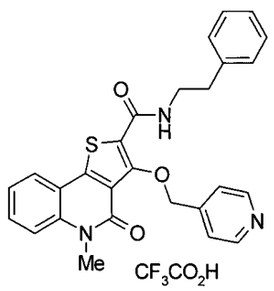


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 352

Producción de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

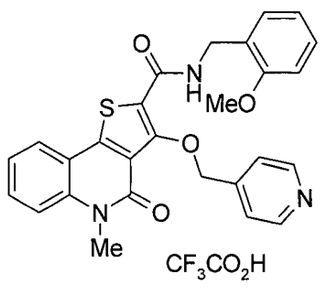


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-feniletanamina.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 353

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

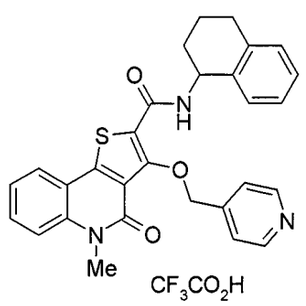


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 354

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

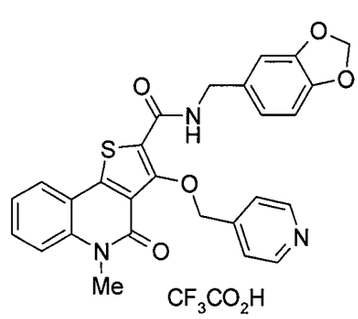


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 496 (M+H).

Ejemplo 355

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

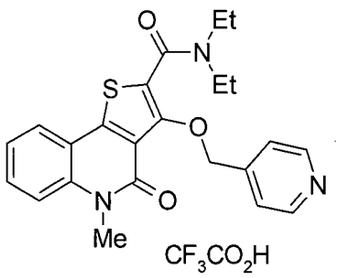


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 356

Producción de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

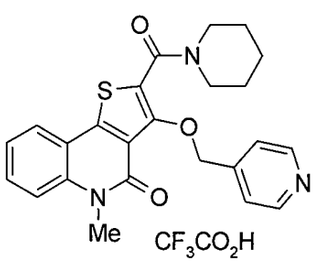


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N-etiletanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 357

Producción de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

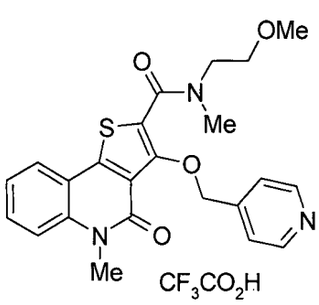


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y piperidina.

LC/EM 434 (M+H).

Ejemplo 358

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

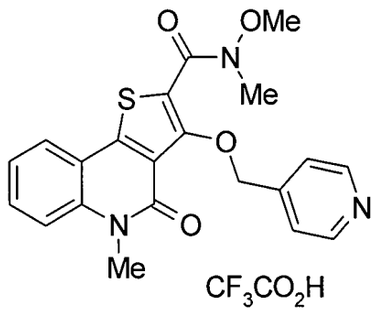


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 438 (M+H).

Ejemplo 359

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



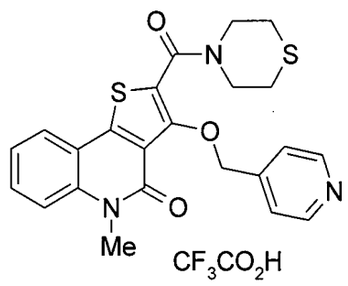
A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una mezcla de una suspensión (0.66 M, 0.111 ml, 73 μmol) de N-metoximetanamina, clorhidrato en DMF y trietilamina (10.9 μml, 78 μmol), y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSC-D en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12.3 mg, 59%).

LC/EM 410 (M+H).

Ejemplo 360

Producción de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

947

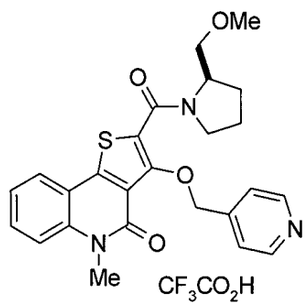


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y tiomorfolina.

LC/EM 452 (M+H).

Ejemplo 361

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

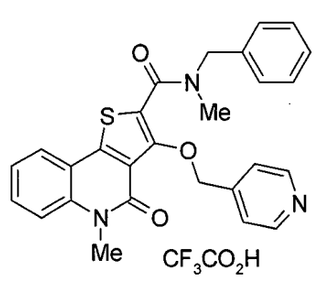


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 362

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



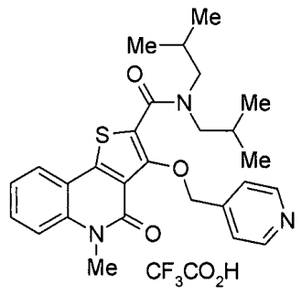
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 363

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

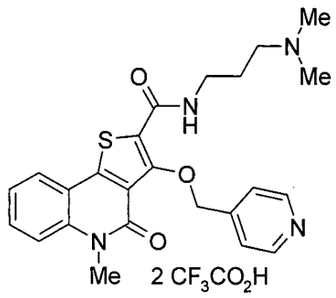


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 478 (M+H).

Ejemplo 364

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 365

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-

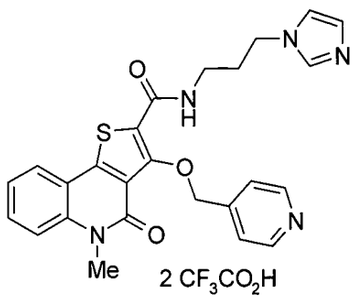
ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 366

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

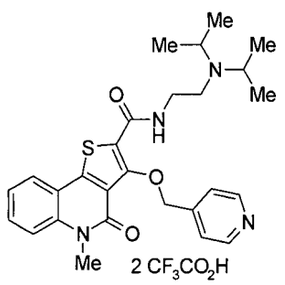


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 367

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

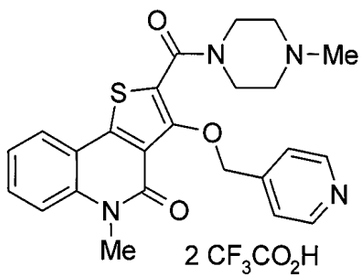


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 368

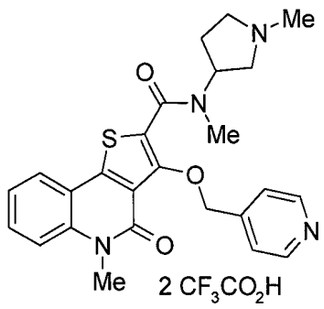
Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 369

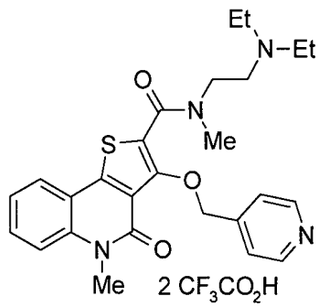
Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 370

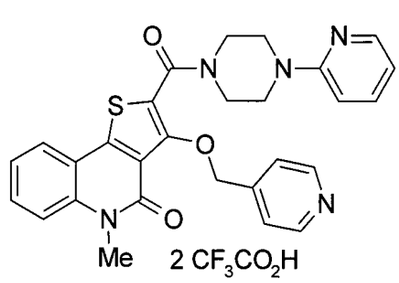
Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

Ejemplo 371

Producción de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

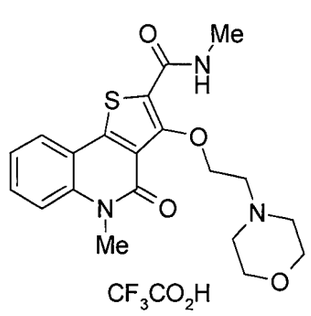


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 512 (M+H).

Ejemplo 372

Producción de N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

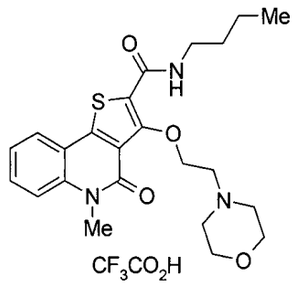


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 373

Producción de N-butil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

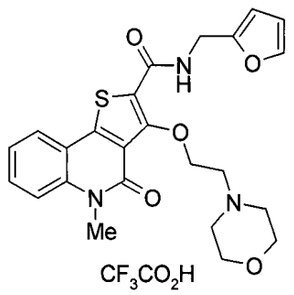


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y butan-1-amina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 374

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



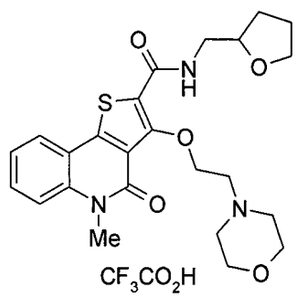
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 375

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-

(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

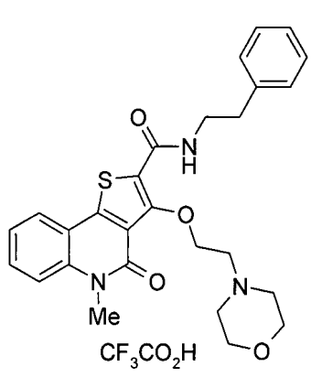


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 376

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



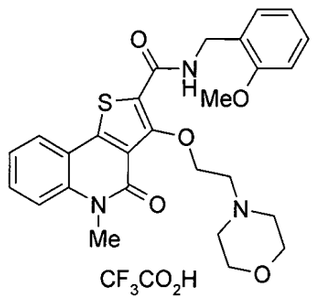
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-feniletanamina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 377

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

454

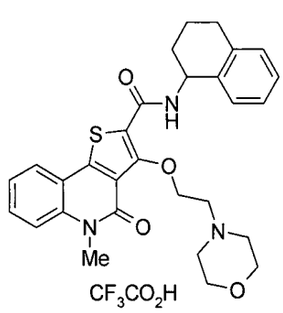


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 508 (M+H).

Ejemplo 378

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

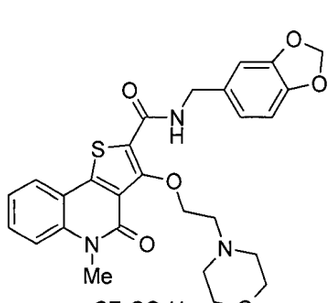


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 518 (M+H).

Ejemplo 379

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

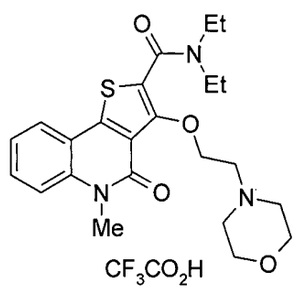


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 522 (M+H).

Ejemplo 380

Producción de N,N-dietil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

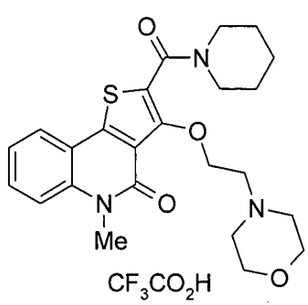


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-etiletanamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 381

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y piperidina.

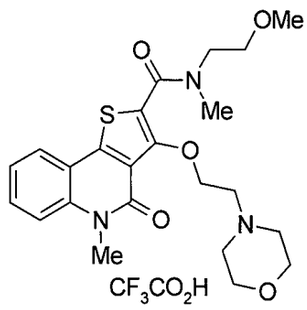
LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 382

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

456

trifluoroacetato

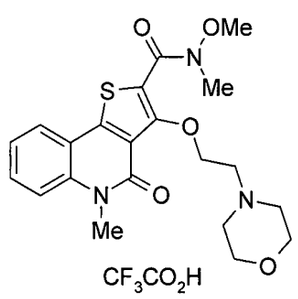


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 460 (M+H).

Ejemplo 383

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

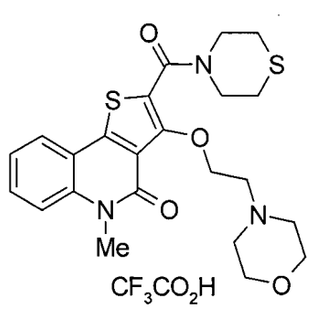


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 432 (M+H).

Ejemplo 384

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



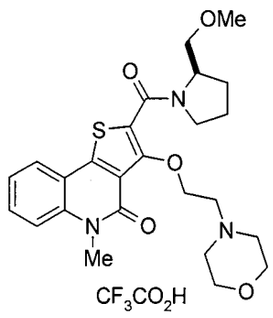
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y tiomorfolina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 385

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

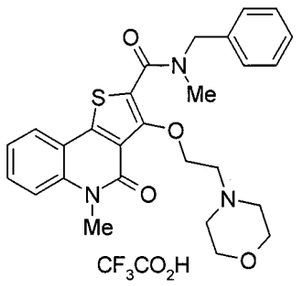


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 386

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



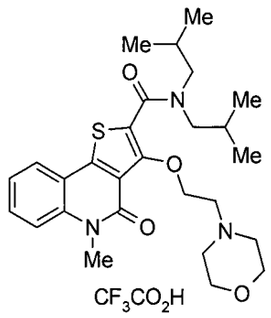
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 387

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

trifluoroacetato

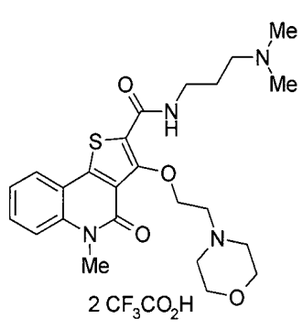


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 388

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

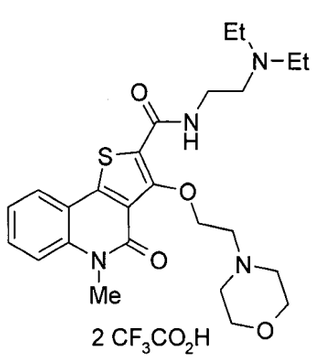


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 389

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



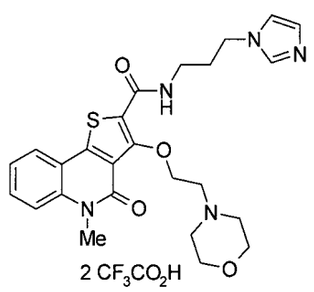
459

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 487 (M+H).

Ejemplo 390

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

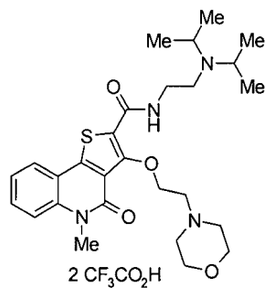


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 496 (M+H).

Ejemplo 391

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



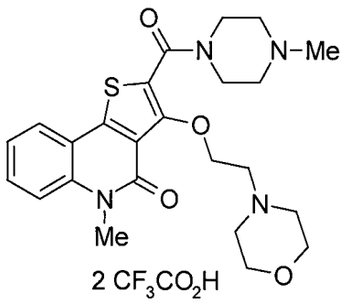
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 515 (M+H).

460

Ejemplo 392

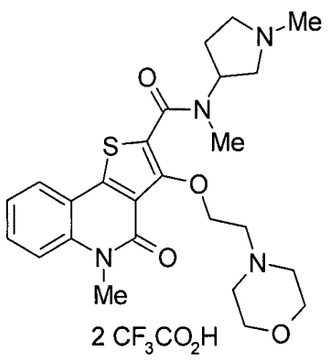
Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 393

Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

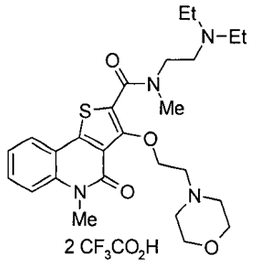


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 485 (M+H).

Ejemplo 394.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.

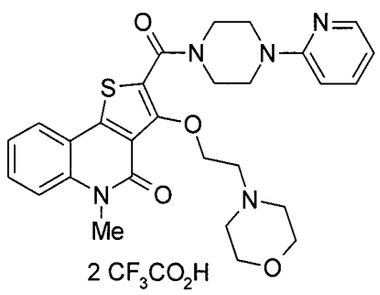


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 395.

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato.

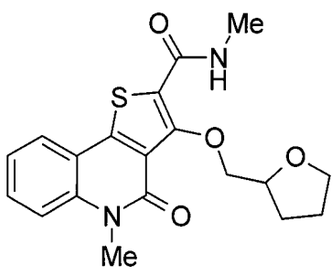


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 396.

Producción de N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



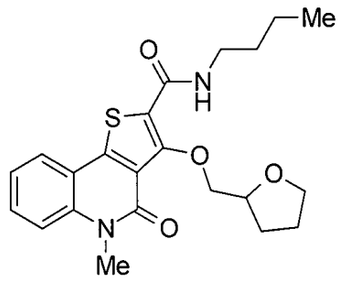
Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 373 (M+H).

Ejemplo 397.

Producción de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-

4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

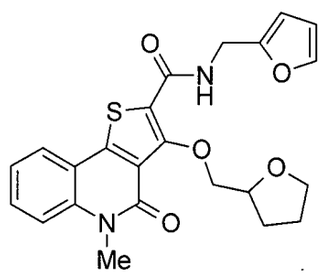


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y butan-1-amina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 398.

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

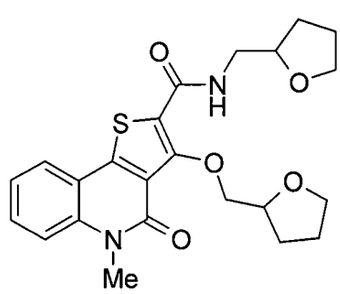


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 399.

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

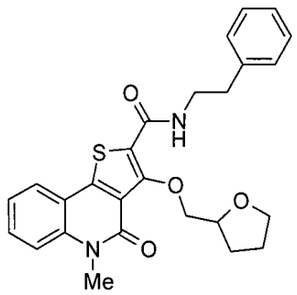


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 443 (M+H).

Ejemplo 400.

Producción de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

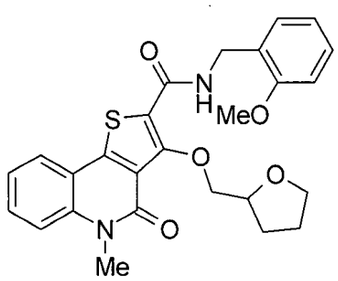


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-feniletanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 401.

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



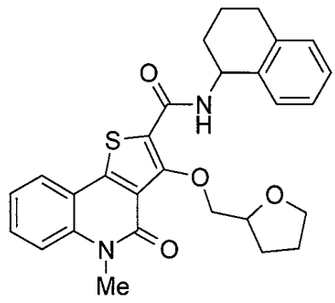
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 402.

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-

(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

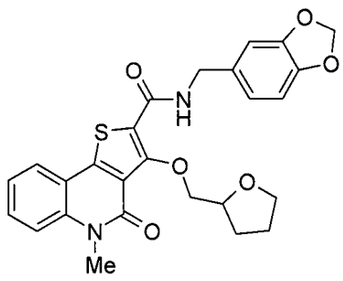


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 489 (M+H).

Ejemplo 403.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

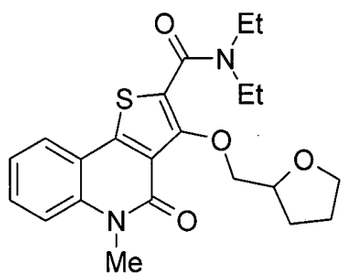


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 404.

Producción de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

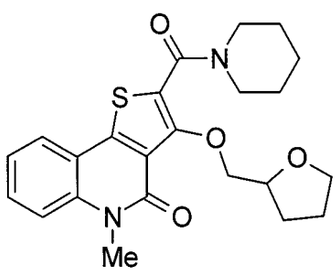


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-etiletanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 405.

Producción de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

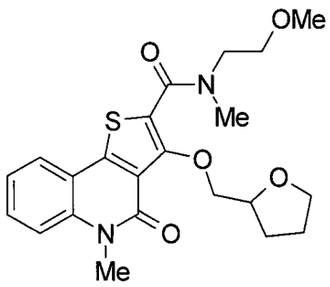


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y piperidina.

LC/EM 427 (M+H).

Ejemplo 406.

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

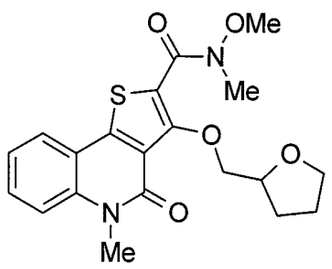


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 407.

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

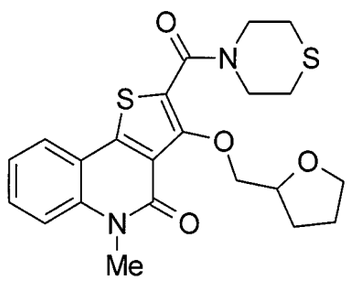


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 408.

Producción de 5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

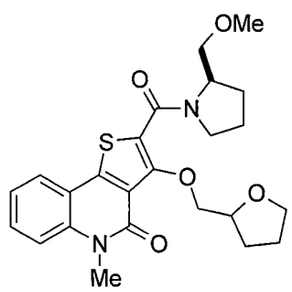


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y tiomorfolina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 409.

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

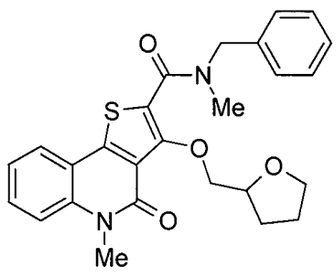


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 410.

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

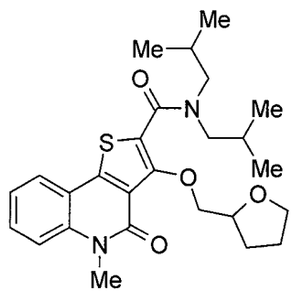


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 411.

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



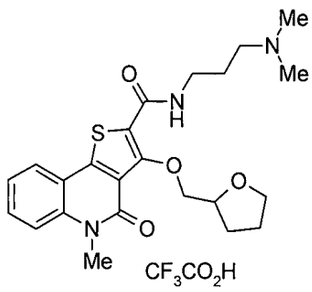
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 412.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, trifluoroacetato.

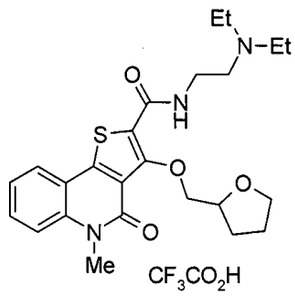


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 413.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

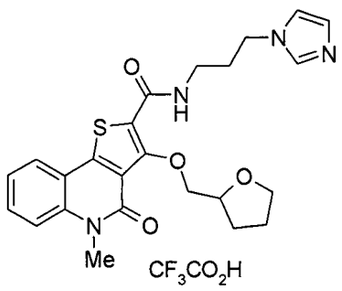


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 414.

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

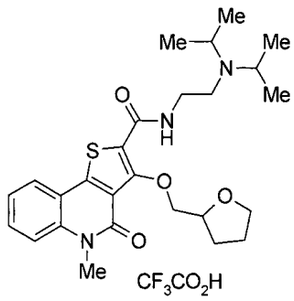


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 415.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

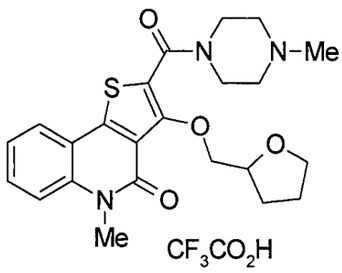


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 416.

Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 417.

A70

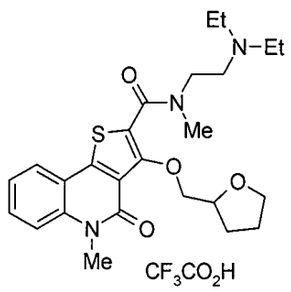
Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 418.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

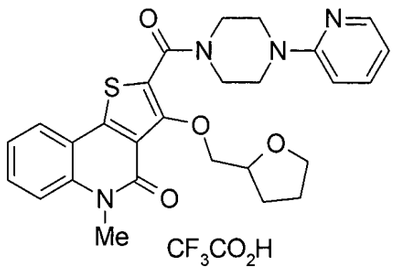


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 419.

Producción de 5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

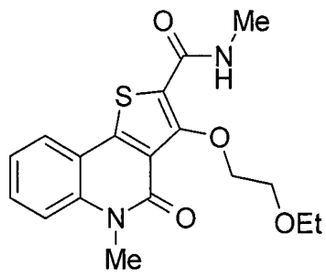


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 505 (M+H).

Ejemplo 420.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

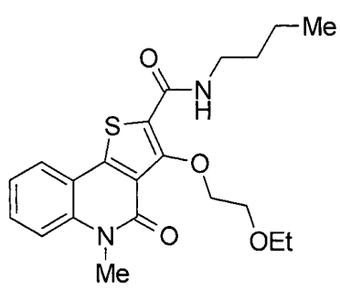


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 361 (M+H).

Ejemplo 421.

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



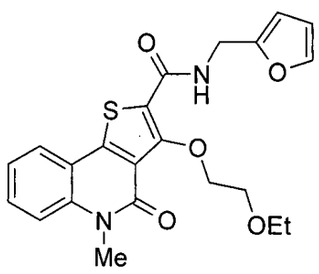
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y butan-1-amina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 422.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

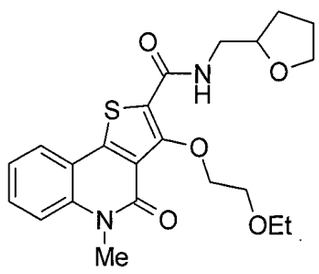


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 427 (M+H).

Ejemplo 423.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

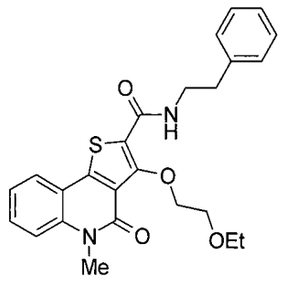


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 424.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

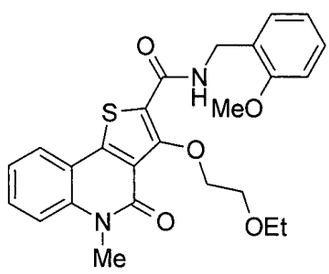


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-feniletanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 425.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

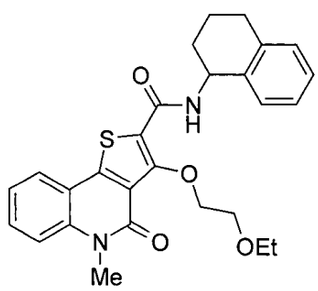


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 426.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



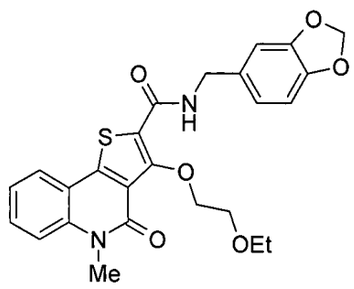
474

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 427.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

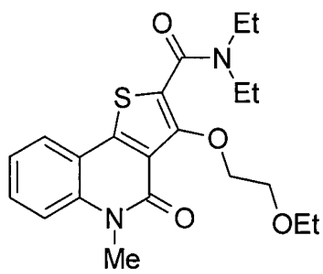


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 481 (M+H).

Ejemplo 428.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

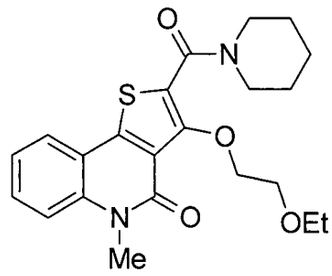


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-etiletanamina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 429.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

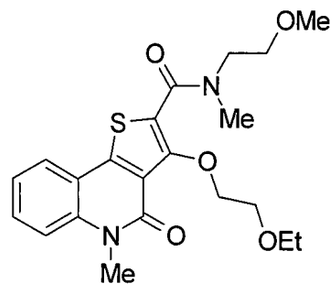


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y piperidina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 430.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

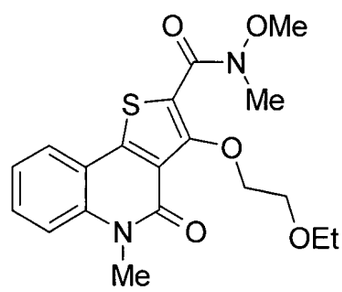


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 419 (M+H).

Ejemplo 431.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



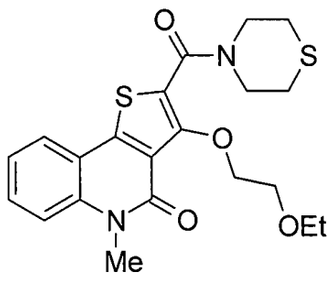
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 391 (M+H).

Ejemplo 432.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

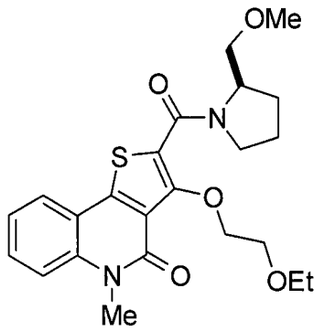


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y tiomorfolina.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 433.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

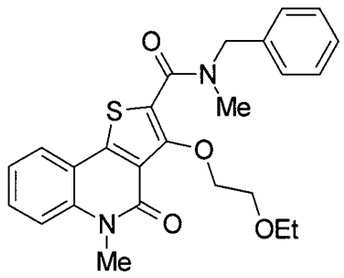


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 434.

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

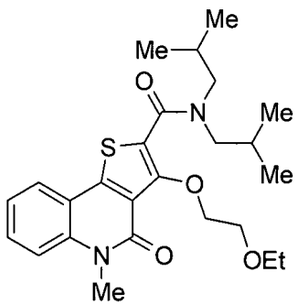


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 435.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

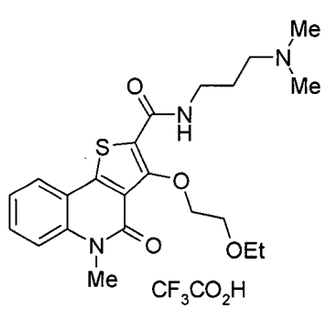


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 459 (M+H).

Ejemplo 436.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

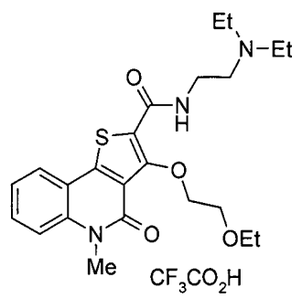


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 432 (M+H).

Ejemplo 437.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

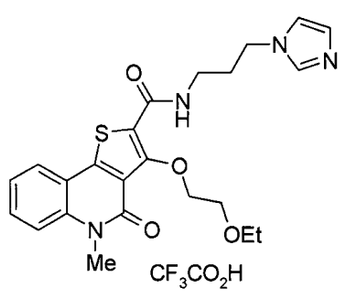


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 446 (M+H).

Ejemplo 438.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 455 (M+H).

Ejemplo 439.

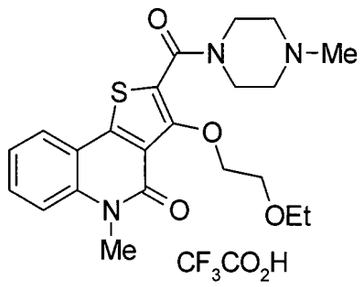
Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 440.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

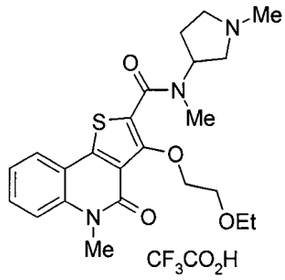


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 441.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



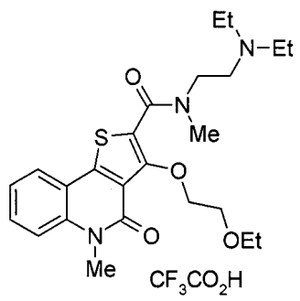
480

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 442.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

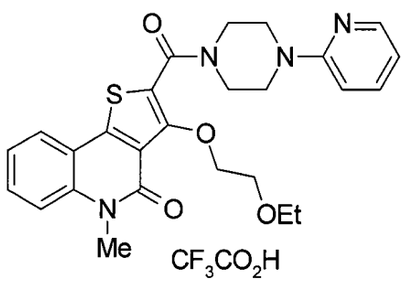


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 460 (M+H).

Ejemplo 443.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

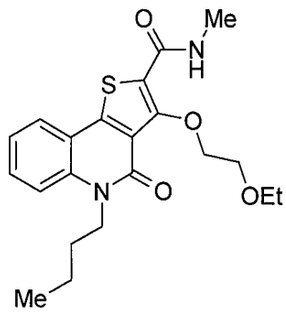


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 444.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

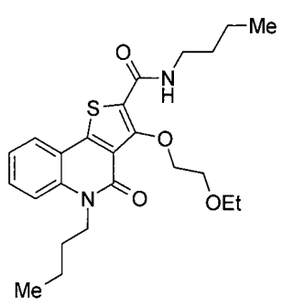


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 445.

Producción de N,5-dibutil-3-(2-etoxietoxi)-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

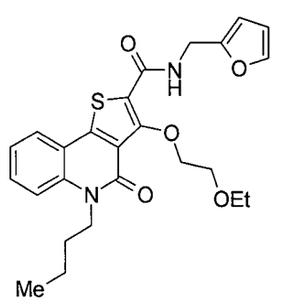


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y butan-1-amina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 446.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)- 4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

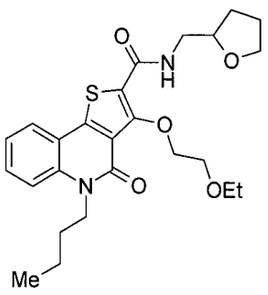


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 447.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

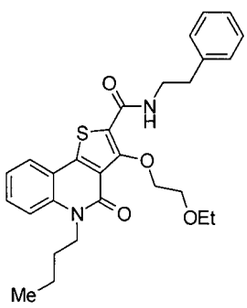


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 448.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

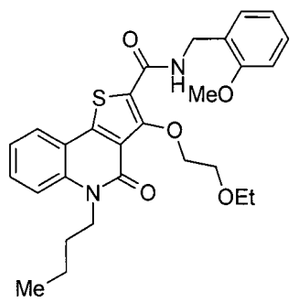


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-feniletanamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 449.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

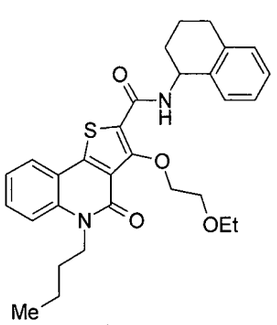


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 450.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

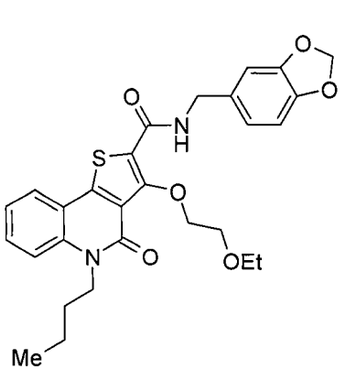


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 519 (M+H).

Ejemplo 451.

Producción de 5-butil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

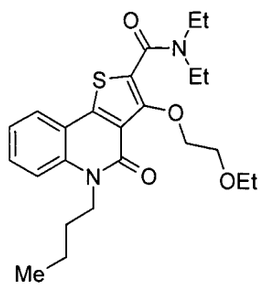


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 523 (M+H).

Ejemplo 452.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

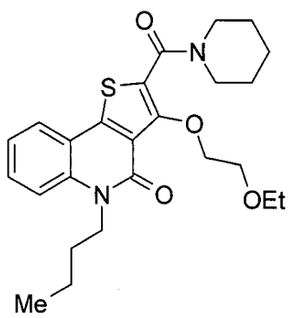


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-etiletanamina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 453.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

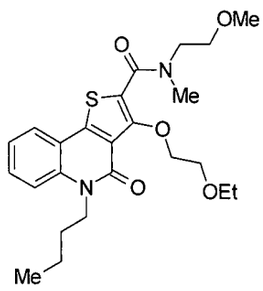


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y piperidina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 454.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

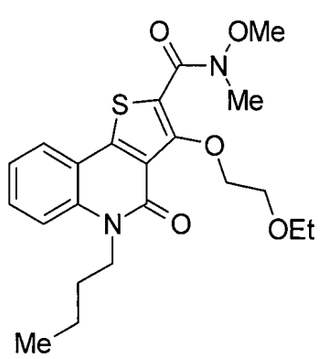


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 455.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

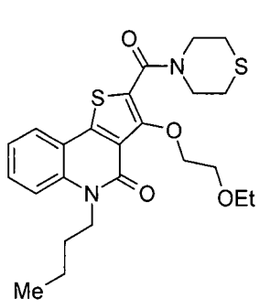


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 456.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

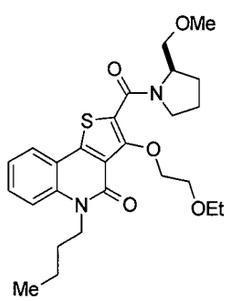


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y tiomorfolina.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 457.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

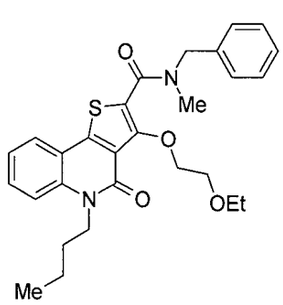


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 487 (M+H).

Ejemplo 458.

Producción de N-bencil-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N -4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-metil-1-fenilmetanamina.

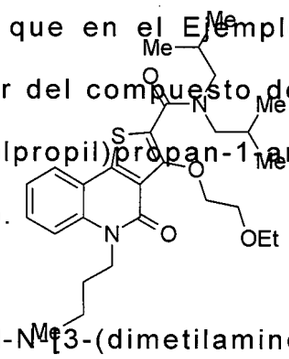
LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 459.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-

oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

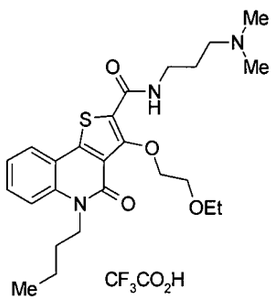
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.



LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 460.

Producción de 5-butil-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

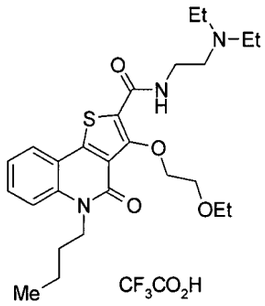


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 461.

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

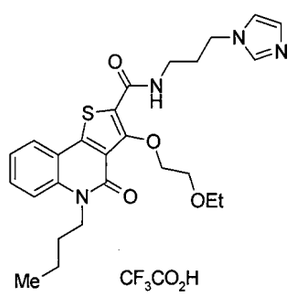


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 488 (M+H).

Ejemplo 462.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

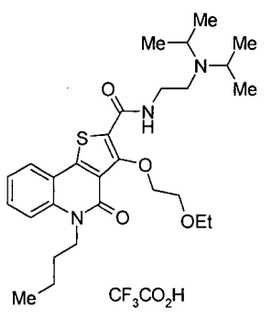


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 497 (M+H).

Ejemplo 463.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

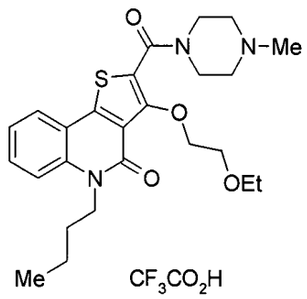


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 516 (M+H).

Ejemplo 464.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

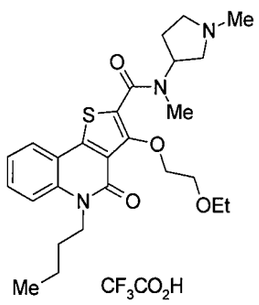


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 465.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



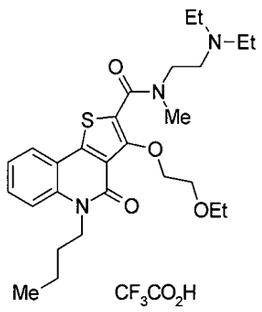
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 466.

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

490

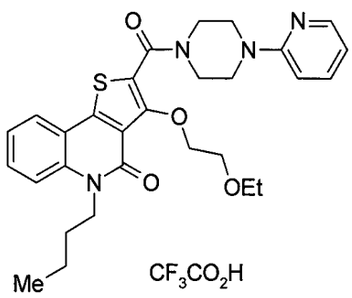


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 502 (M+H).

Ejemplo 467.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona trifluoroacetato.

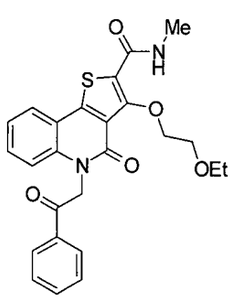


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 535 (M+H).

Ejemplo 468.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

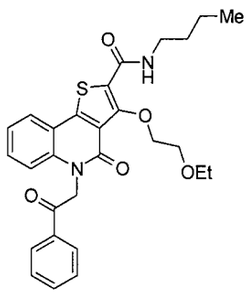


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 469.

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

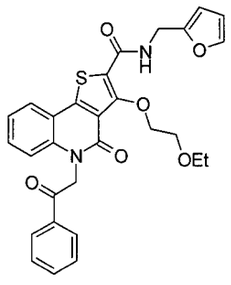


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y butan-1-amina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 470.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



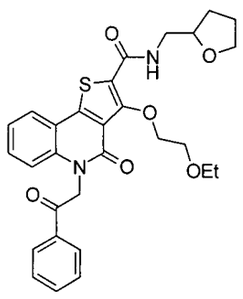
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 531 (M+H).

Ejemplo 471.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

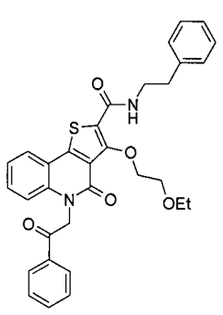


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 535 (M+H).

Ejemplo 472.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

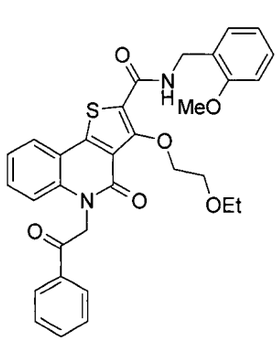


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-feniletanamina.

LC/EM 555 (M+H).

Ejemplo 473.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

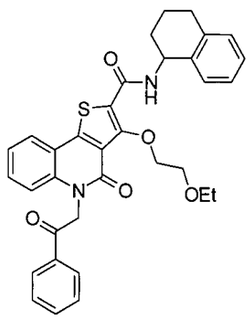


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 571 (M+H).

Ejemplo 474.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

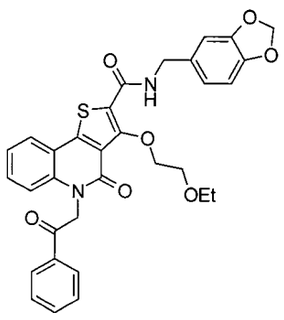


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 581 (M+H).

Ejemplo 475.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



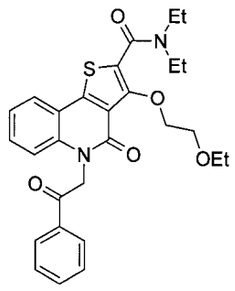
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 585 (M+H).

Ejemplo 476.

494

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

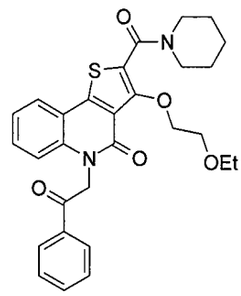


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-etiletanamina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 477.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

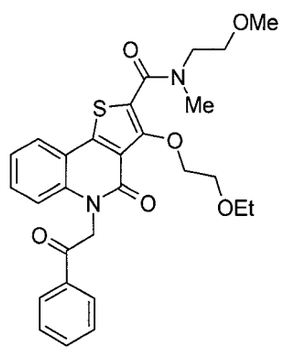


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y piperidina.

LC/EM 519 (M+H).

Ejemplo 478.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

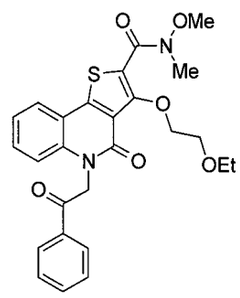


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 523 (M+H).

Ejemplo 479.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

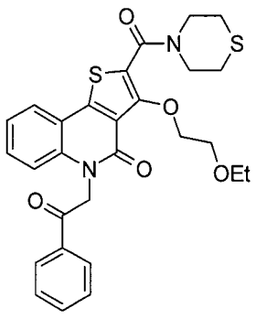


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 480.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



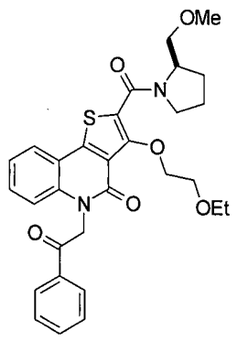
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y tiomorfolina.

LC/EM 537 (M+H).

Ejemplo 481.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-

il]carbonil}-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

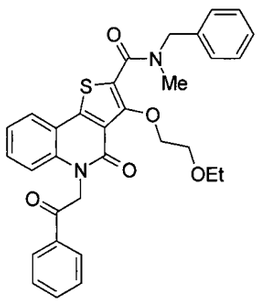


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 549 (M+H).

Ejemplo 482.

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

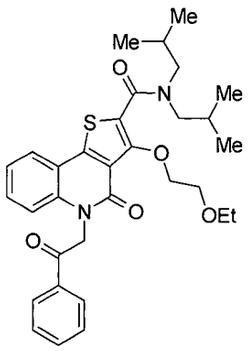


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 555 (M+H).

Ejemplo 483.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

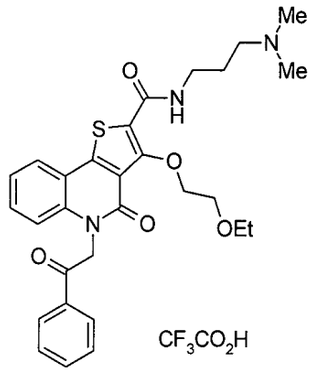


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 563 (M+H).

Ejemplo 484.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

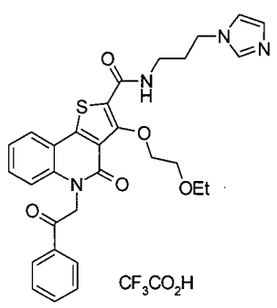


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 536 (M+H).

Ejemplo 485.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

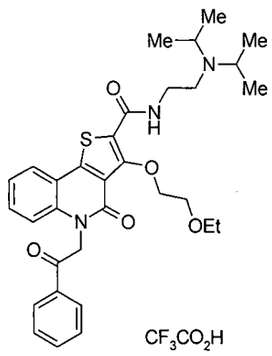


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 559 (M+H).

Ejemplo 486.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

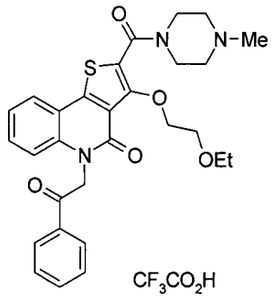


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 578 (M+H).

Ejemplo 487.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



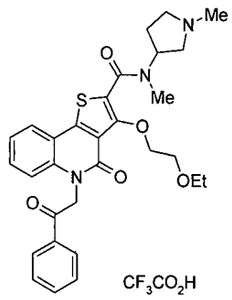
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 488.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, trifluoroacetato.

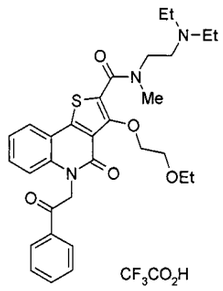


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 548 (M+H).

Ejemplo 489.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

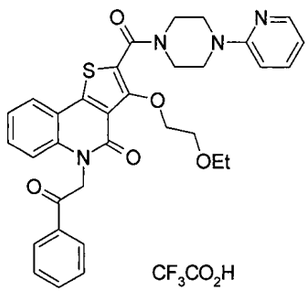


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 564 (M+H).

Ejemplo 490.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

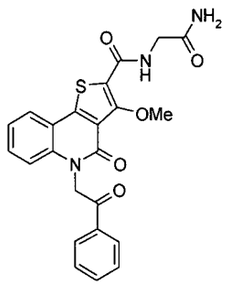


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(piridin-2-il)piperazina.

LC/EM 597 (M+H).

Ejemplo 491.

Producción de N-(2-amino-2-oxoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

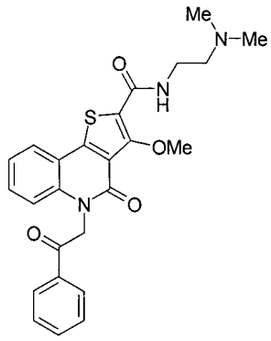


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (175 mg, 0.44 mmol), glicina amida (56 mg, 0.51 mmol), HOBt (89 mg, 0.66 mmol) y WSCD (126 mg, 0.66 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó trietilamina (0.16 ml, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, etanol y dietil éter, y se recristalizó a partir de DMF para dar el compuesto del título (124 mg, 54%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.95 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30 - 7.30 (1H, m), 7.35 - 7.69 (5H, m), 7.73 - 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.13 - 8.22 (2H, m), 8.28 (1H, t, J = 5.3 Hz).

Ejemplo 492.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

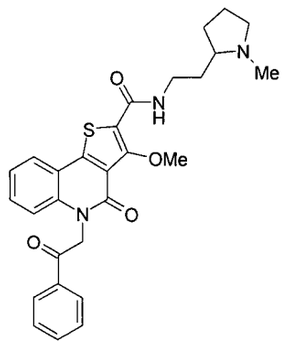


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (44 mg, 0.49 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.23 (6H, s), 2.45 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.42 (2H, q, *J* = 5.9 Hz), 4.02 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.13 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 493.

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



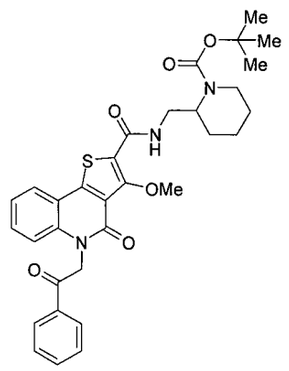
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (86 mg, 52%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol) y 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina (63 mg, 0.49 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 1.70 (4H, m), 1.78 - 2.15 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.90 - 2.97 (1H, m), 3.35 - 3.50 (2H,

m), 4.01 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.22 (3H, m).

Ejemplo 494.

Producción de *terc*-butilo 2-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato.

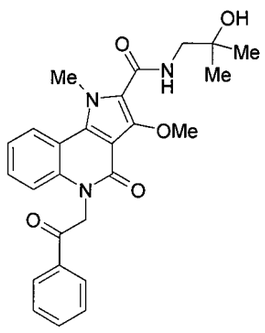


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-piperidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39 (9H, s), 1.40 - 1.60 (1H,m), 1.60 - 1,80 (5H, m), 2.94 (1H, t, *J* = 12.6 Hz), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.70 - 3.90 (1H, amplio), 4.03 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.15 (3H, s), 4.45 - 4.60 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.37 (1H, td, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.59 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.90 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 495.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

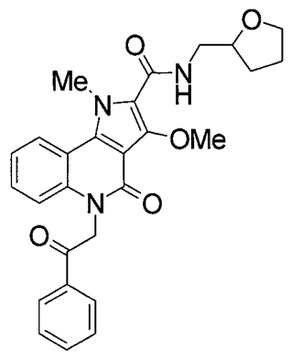


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (215 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (59.3 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (6H, s), 3.29 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.02 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.69 (1H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 496.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



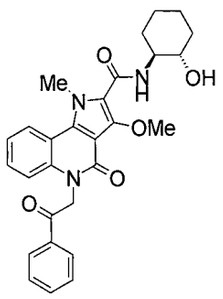
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (199 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (68.7 µl, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.76 - 1.99 (3H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.63 - 3.71 (1H, m), 3.79 - 3.86

(1H, m), 3.96 - 4.04 (4H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 497.

Producción de N-[trans-2-hidroxiciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

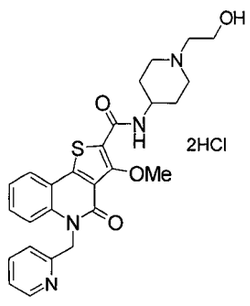


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (168 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y trans-2-aminociclohexanol clorhidrato (101 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.36 (4H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.95 (1H, m), 1.95 - 2.10 (1H, m), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.70 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.78 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 498.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida diclorhidrato.



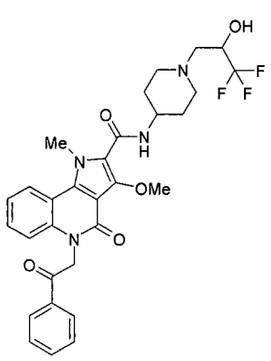
505

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 667 (60 mg, 0.15 mmol), 2-(clorometil)piridina clorhidrato (37 mg, 0.22 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0.37 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs y a 4°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo, acetato de etilo/metanol=50/1 a 50/2) para dar un sólido blanco. A una solución del sólido blanco en acetato de etilo (2 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.2 mg, 5%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.91 - 2.27 (4H, m), 3.05 - 3.30 (4H, m), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.07 - 4.10 (4H, m), 5.69 (2H, s), 7.28 - 7.34 (3H, m), 7.31 - 7.58 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.40 - 9.55 (2H, amplio), 9.60 - 9.70 (1H, amplio).

Ejemplo 499.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(3.3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



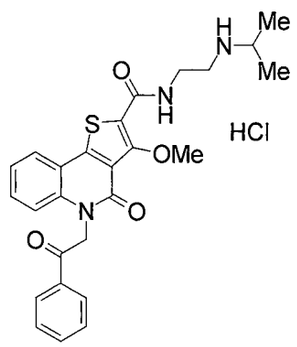
506

Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (150 mg, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.400 mmol), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (62.2 µl, 0.600 mmol) y carbonato de potasio (249 mg, 1.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 2.15 - 2.35 (2H, m), 2.45 - 2.60 (2H, m), 2.75 - 2.90 (2H, m), 3.75 - 3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.05 - 4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.09 – 6.16 (1H, m), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo 500.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



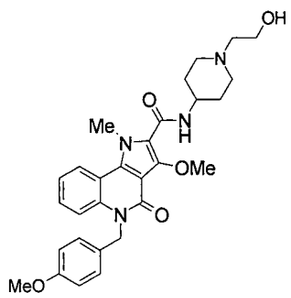
A una solución del compuesto del Ejemplo 97 (150 mg, 0.30 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (107 mg, 69%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.13 (2H, s amplio), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.68 (2H, q, *J* = 5.9 Hz), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J*

= 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.29 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.77 (2H, s amplio).

Ejemplo 501.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

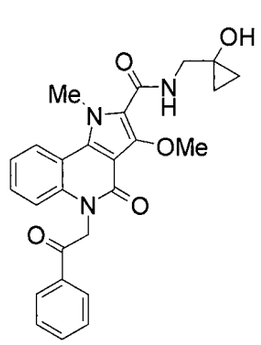


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1.91 g, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2.50 g, 4.89 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 (2H, q, *J* = 9.9 Hz), 1.85 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 9.9 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.78 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 - 3.85 (1H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35 - 4.40 (1H, m), 5.40 - 5.65 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 502.

Producción de N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



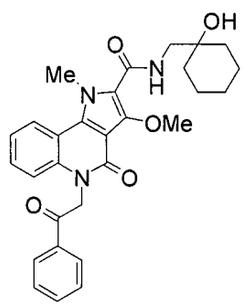
508

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (219 mg, 93%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(aminometil)ciclopropanol (58.0 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.55 - 0.65 (4H, m), 3.46 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.10 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 503.

Producción de N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



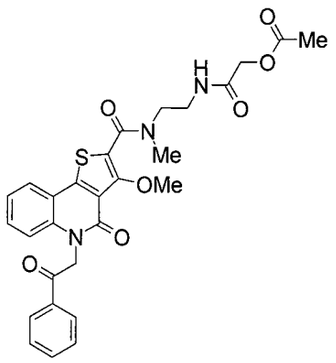
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (235 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(aminometil)ciclohexanol (110 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.70 (10H, m), 3.25 - 3.40 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.02 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 504.

Producción de 2-({2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}amino)-2-

oxoacetato de etilo.

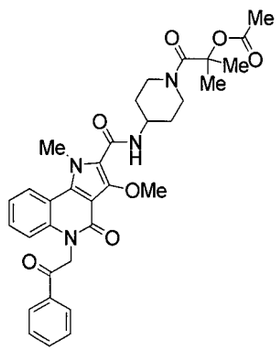


A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (150 mg, 0.31 mmol) y trietilamina (69 mg, 0.68 mmol) en THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 0.34 mmol) enfrió con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=50/1) para dar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (140 mg, 82%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.62 (2H, s amplio), 3.77 (2H, s amplio), 4.02 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.35 - 7.50 (2H, m), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 505.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo.

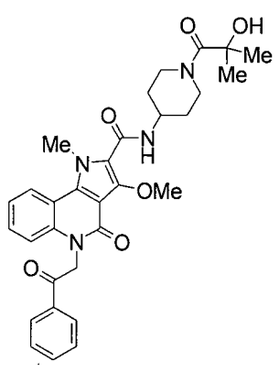


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (63.0 µl, 0.440 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36 - 1.50 (10 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.75 - 3.40 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.00 - 4.25 (1 H, m), 4.29 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.98 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 506.

Producción de N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



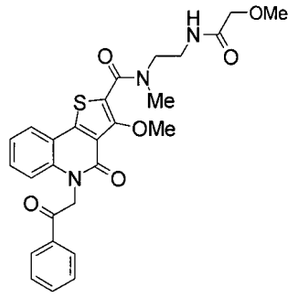
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (123 mg, 55%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 505, solución 8N de hidróxido de sodio

(1.5 ml) y etanol (12 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (6 H, s), 1.40 - 1.60 (2 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.75 - 3.45 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.20 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.20 - 4.80 (2H, m), 5.39 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo 507.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(metoxiacetil)amino]etil}-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (100 mg, 0.21 mmol) y trietilamina (46 mg, 0.45 mmol) en THF (10 ml) se agregó cloruro de metoxiacetilo (25 mg, 0.23 mmol) enfrió con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=50/1) para dar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (61 mg, 56%) como cristales blancos.

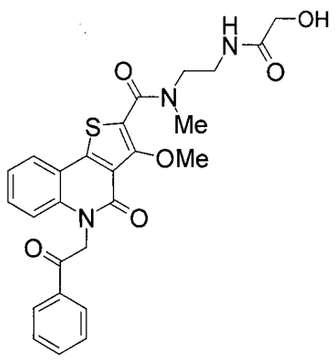
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.06 (3H, s), 3.30 - 3.50 (5H, m), 3.50 - 3.65 (2H, amplio), 3.70 - 3.95 (5H, m), 5.98 (2H,

512

s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.36 - 7.96 (7H, m), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 508.

Producción de N-{2-[(hidroxiacetil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



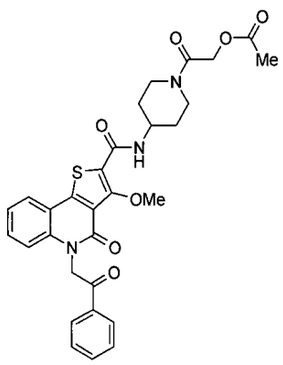
Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 504 (120 mg, 0.22 mmol) y solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2 ml) en THF (4 ml)-metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. La recristalización del sólido en bruto a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (65 mg, 58%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.06 (3H, s), 3.20 - 3.40 (2H, m), 3.45 - 3.60 (2H, amplio), 3.70 - 3.86 (5H, m), 5.40 - 5.55 (1H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.87 - 7.96 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 509.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

513

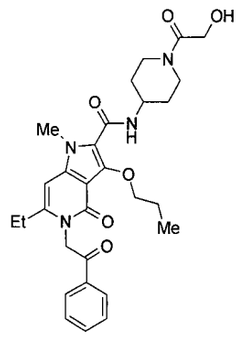


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (429 mg; 56%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (620 mg, 1.20 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 - 1.64 (2H, m), 2.01 - 2.28 (5H, m), 2.88 - 3.05 (1H, m), 3.17 - 3.34 (1H, m), 3.59 - 3.75 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.19 - 4.35 (1H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 4.65 - 4.84 (2H, m), 5.87 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.28 - 7.35 (1H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.52 - 7.63 (3H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 7.91 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 8.06 - 8.18 (2H, m).

Ejemplo 510.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (199 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 173 (198 mg, 0.50 mmol).

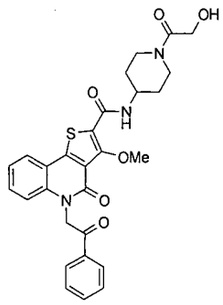
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz),

514

1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 - 1.55 (2H, m), 1.59 - 1.75 (2H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.77 - 2.91 (1H, m), 3.01 - 3.18 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 - 4.14 (3H, m), 4.20 - 4.34 (3H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.68 (3H, m), 7.69 - 7.78 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo 511.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



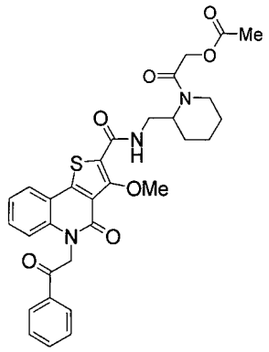
A una solución mixta del compuesto del Ejemplo 509 (200 mg, 0.35 mmol) en THF (3,2 ml)-etanol (11 ml) se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con solvente mixto de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se sometió a aminofiltración con gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (93 mg, 50%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 - 1.64 (2H, m), 2.07 - 2.24 (2H, m), 2.98 - 3.24 (2H, m), 3.44 - 3.58 (1H, m), 3.62 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.15 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.22 - 4.35 (1H, m), 4.44 - 4.57 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.34 - 7.63 (4H, m), 7.64 - 7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.06 - 8.16 (2H, m).

515

Ejemplo 512.

Producción de 2-{2-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

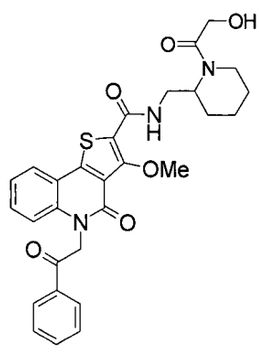


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 84 (500 mg, 0.95 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (142 mg, 1.04 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.80 (6 H, m), 2.00 (3 H, s), 2.81 (0.5 H, t, *J* = 13.1 Hz), 3.20 - 3.90 (3 H, m), 3.99 - 4.04 (3.5 H, m), 4.24 (0.5 H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.65 (0.5H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.80 - 4.82 (2H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.89 (0.5H, amplio t), 8.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.17 - 8.19 (2H, m), 8.26 (0.5H, s amplio).

Ejemplo 513.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



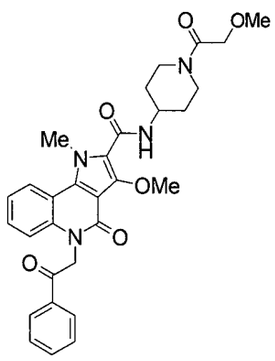
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del

título (109 mg, 58%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 512 (200 mg, 0.34 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.80 (6H, m), 2.86 (0.5H, t, *J* = 12.9 Hz), 3.26 (0.5H, t, *J* = 15.0 Hz), 3.35 - 3.48 (1.5H, m), 3.70 - 3.90 (0.5H, m), 3.90 - 4.05 (4H, m), 4.05 - 4.15 (1.5H, m), 4.25 - 4.40 (1.5H, m), 4.75 - 4.90 (0.5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.85 - 7.95 (0.5H, amplio), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2.5H, m).

Ejemplo 514.

Producción de 3-metoxi-N-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 507, el compuesto del título se obtuvo (159 mg, 73%) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (40.3 µl, 0.440 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.05 - 3.25 (1 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.25 (4 H, m), 4.31 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.48 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 515.

517

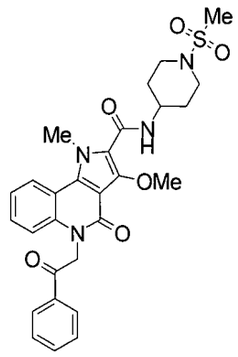
Producción de N-[1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y THF (10 ml) se agregó etil isocianato (101 µl, 1.27 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (172 mg, 75%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.35 - 1.50 (2H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.80 - 3.10 (4H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.95 - 4.10 (1H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.48 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 516.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

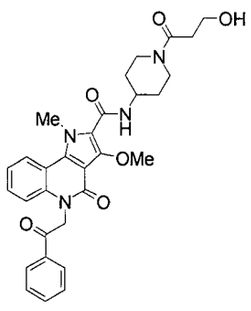


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (423 µl, 3.18 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (98.3 µl, 1.27 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (141 mg, 61%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.75 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.85 - 3.05 (5H, m), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.90 - 4.05 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 517.

Producción de N-[1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



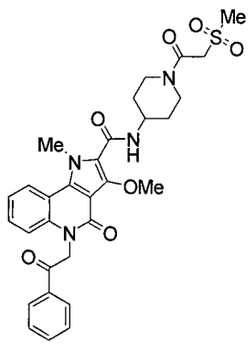
519

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (423 µl, 3.18 mmol) y THF (10 ml) se agregó β-propiolactona (39.9 µl, 0.635 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (70.0 mg, 30%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.60 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.45 - 2.55 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.61 - 3.70 (2 H, m), 3.80 - 3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.15 (1 H, m), 4.15 - 4.35 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2 H, s), 7.29 -7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* =7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 - 8.22 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 518.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[(metilsulfonil)acetil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



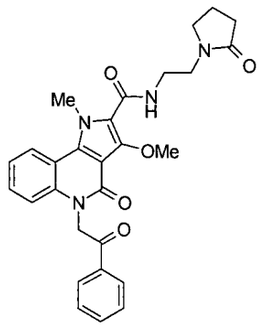
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), ácido (metilsulfonil)acético (76.0 mg, 0.550 mmol) y HOBt (85.8 mg, 0.635 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (122

mg, 0.635 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (60.3 mg, 24%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.20 - 3.35 (1H, m), 3.90 - 4.20 (5H, m), 4.20 - 4.35 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 519.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (153 mg, 60%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona (72 mg, 0.56 mmol), HOBt

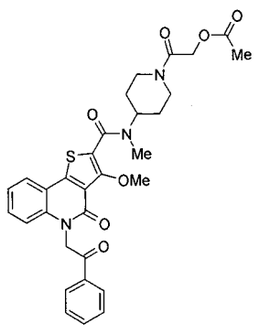
521

(89 mg, 0.66 mmol), WSCD (127 mg, 0.66 mmol) y DMF (6.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 - 2.14 (2H, m), 2.40 (2H, t, *J* = 8.1 Hz), 3.44 - 3.59 (4H, m), 3.60 - 3.70 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, s), 7.00 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 7.81 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 8.07 - 8.16 (2H, m), 8.25 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 520.

Producción de 2-{4-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, se obtuvo N-metil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida hidroclorido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.3 mmol), y *terc*-butil 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (327 mg, 1.5 mmol), y se seguido del mismo modo que en el Ejemplo 500 y 130 el compuesto del título (182 mg, 24%) se obtuvo como sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59 - 1.91 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.57 - 2.77 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.99 - 3.17 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.69 - 3.90 (4H, m), 4.29 - 4.50 (1H, m), 4.78 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.33 - 7.70 (4H, m), 7.73 - 7.82 (1H, m), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 8.11 - 8.22 (2H, m).

Ejemplo 521.

522

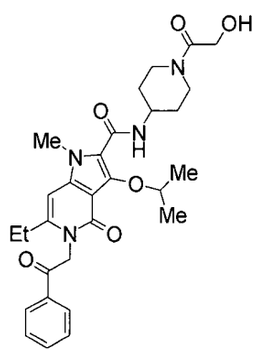
Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (115 mg, 66%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 520 (187 mg, 0.32 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml), THF (3.2 ml) y etanol (11 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 - 1.98 (4H, m), 2.67 - 2.89 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.52 - 3.66 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.10 - 4.26 (3H, m), 4.66 - 4.85 (1H, m), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.32 - 7.51 (1H, m), 7.52 - 7.62 (2H, m), 7.63 - 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 7.99 - 8.20 (2H, m).

Ejemplo 522.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del

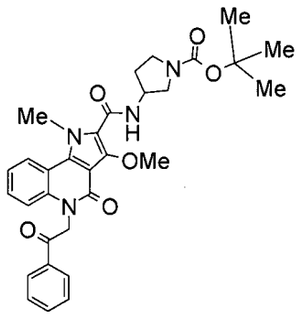
523

título (237 mg, 88%) se obtuvo como polvo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 174 (188 mg, 0.50 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 - 1.26 (9H, m), 1.26 - 1.57 (2H, m), 1.84 - 1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.94 (1H, m), 3.02 - 3.20 (1H, m), 3.59 - 3.76 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96 - 4.19 (3H, m), 4.21 - 4.34 (1H, m), 4.50 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 4.94 - 5.09 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.69 (3H, m), 7.69 - 7.78 (1H, m), 8.06 - 8.16 (2H, m).

Ejemplo 523.

Producción de *terc*-butilo 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato.

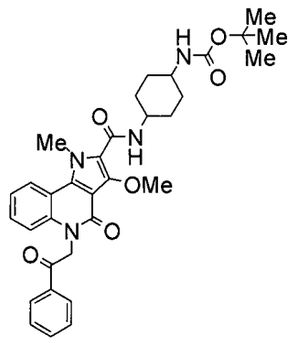


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (248 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.41 (9 H, s), 1.87 - 2.02 (1 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m, *J* = 14.7 Hz), 3.19 - 3.46 (3 H, m), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 4.40 - 4,52 (1 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.34 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* =7.6 Hz), 7.72 - 7.80 (1 H, m), 8.11 - 8.22 (3 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 524.

Producción de *terc*-butil [4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato.

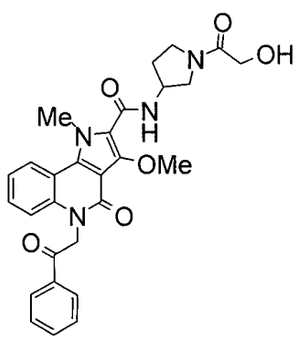


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (4-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 - 1.69 (13 H, m), 1.72 - 1.96 (4 H, m), 3.16 - 3.29 (1 H, m), 3.65 - 3.80 (1 H, m, *J* = 11.1 Hz), 3.95 (2.5 H, s), 4.07 (0.5 H, s), 4.30 (2.5 H, s), 4.39 (0.5 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.70 - 6.81 (0.8 H, m), 6.85 - 6.94 (0,2 H, m), 7.25 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.72 - 7.86 (2 H, m), 8.14 - 8.22 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 525.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 523, acetato de etilo (2 ml) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla se concentró bajo presión reducida, solución de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato

de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (153 mg, 27%) como cristales blancos.

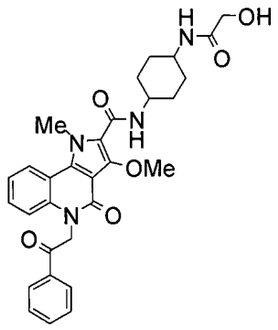
A una mezcla del así obtenido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (153 mg, 0.327 mmol), trietilamina (99.7 µl, 0.720 mmol) y THF (3 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (38.7 µl, 0.360 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (4 ml) y etanol (12 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (8.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (121 mg, 72%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.86 - 2,31 (2 H, m), 3.33 - 3.56 (3 H, m), 3.58 - 3.72 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.02 (2 H, dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz), 4.29 (3 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.40 - 4.64 (2 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.72 - 7.81 (1 H, m), 8.12 - 8.23 (3 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

526

Ejemplo 526.

Producción de N-{4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 88 (190 mg, 0.363 mmol), trietilamina (151 µl, 1.09 mmol) y THF (7 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (46.9 µl, 0.436 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (2.5 ml) y etanol (5 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (4.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/THF=10/0 - 0/10). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (91,1 mg, 46%) como cristales blancos.

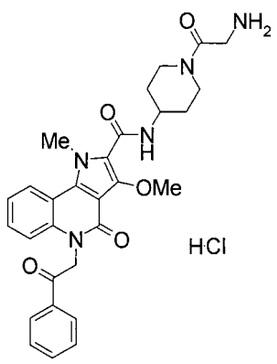
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 (4 H, t, J = 10.1 Hz), 1.67 - 1.85 (2 H, m), 1.88 - 2.02 (2 H, m), 3.55 - 3.84 (4 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 5.43 (1 H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2 H,

527

s), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.55 (2 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.89 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 527.

Producción de N-(1-glycilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (250 mg, 0.529 mmol), N-boc-glicina (111 mg, 0.635 mmol) y HOBt (107 mg, 0.794 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (152 mg, 0.794 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (236 mg, 79%) como cristales blancos.

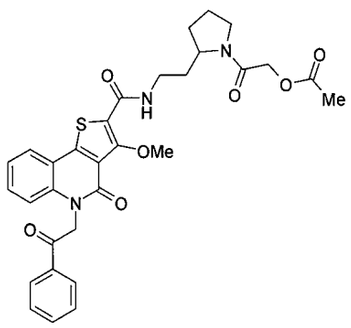
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.95 - 3.10 (1H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.05 - 4.30 (2H, m),

528

4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.08 - 8.21 (5H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 528.

Producción de 2-{2-[2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]pirrolidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

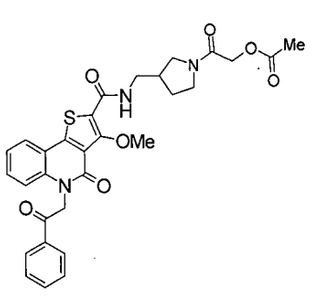


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (200 mg, 89%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 82 (200 mg, 0.38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (57 mg, 0.42 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 2.00 (6 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.38 - 3.49 (2 H, m), 3.50 - 3.65 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.73 (2 H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.45 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).

Ejemplo 529.

Producción de 2-{3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.



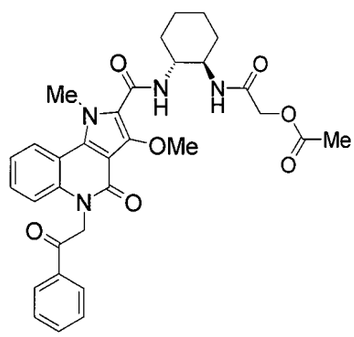
529

Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (160 mg, 71%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 669 (200 mg, 0.39 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (87 mg, 0.86 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.78 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m), 2.07 (3 H, s), 2.50 - 2.70 (1H, m), 3.07 - 3.57 (6 H, m), 4.03 (1.5 H, m), 4.04 (1.5 H, s), 4.65 ((2H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.58 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.23 (2H, m).

Ejemplo 530.

Producción de 2-{[trans-2-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoacetato de etilo.



Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (190 mg, 85%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 85 (200 mg, 0.38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (63 mg, 0.46 mmol).

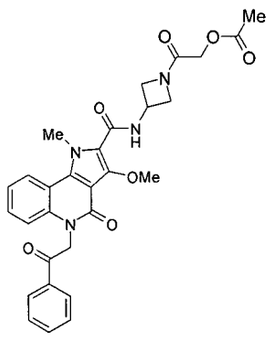
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.41 (4 H, m), 1.71 (2H, s amplio), 1.80 - 1.90 (1H, amplio d), 2.04 (3 H, s), 2.41 - 2.45 (1 H, m), 3.72 - 3.85 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.26 (3 H, s), 4.40 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.82 (2H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 6.9

530

Hz).

Ejemplo 531.

Producción de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

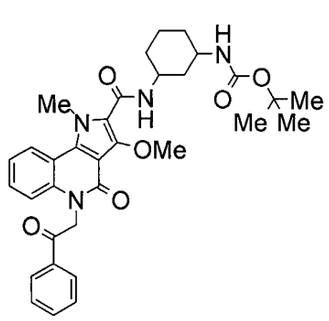


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, N-azetidin-3-il-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato (600 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 670 (610 mg, 1.12 mmol). El Compuesto del título (121 mg, 17%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del así obtenido polvo blanco por aplicación de un método similar al del Ejemplo 504.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.09 (3H, s), 3.30 - 3.50 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 4.16 (1 H, s), 4.36 (3 H, s), 4.40 - 4.42 (2H, m), 4.48 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 532.

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato.

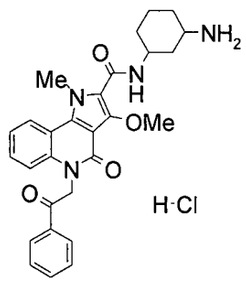


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (3-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.98 - 1.46 (13 H, m), 1.65 - 1.90 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 3.23 - 3.42 (1 H, m), 3.73 - 3.88 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 4.04 (1 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.35 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.76 - 6.94 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 8.31 - 8.42 (1 H, m).

Ejemplo 533

Producción de N-(3-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 532 (380 mg, 0.648) y acetato de etilo (4 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (305 mg, 90%) como cristales blancos.

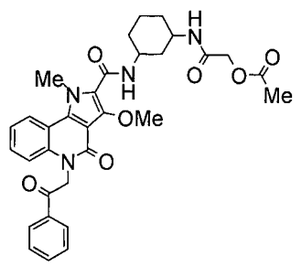
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.09 - 2.03 (7 H, m), 2.17 -

532

2.32 (1 H, m), 3.05 - 3.24 (1 H, m), 3.80 - 4.10 (4 H, m), 4.28 (2.5 H, s), 4.32 (0.5H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.53 (3 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.95 - 8.22 (6 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz).

Ejemplo 534.

Producción de 2-{[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoacetato de etilo.

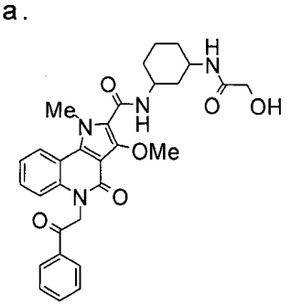


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (223 mg, 70%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 533 (285 mg, 0.546 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (70.4 µl, 0.655 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 - 1.48 (4 H, m), 1.67 - 1.93 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (4 H, m), 3.59 - 3.76 (1 H, m), 3.78 - 3.91 (1 H, m), 3.95 (2.7 H, s), 4.03 (0.3 H, s), 4.29 (2.7 H, s), 4.35 (0.3 H, s), 4.41 (1,8 H, s), 4.45 (0,2 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.72 - 7.80 (1 H, m), 7.85 - 7.99 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 535.

Producción de N-{3-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

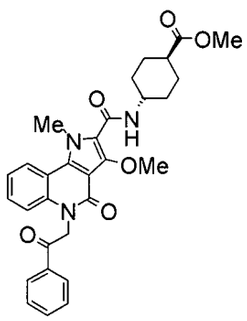


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (173 mg, 93%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 534 (200 mg, 0.34 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml), THF (2.5 ml) y etanol (5 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 - 1.50 (4 H, m), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 1.84 - 1.94 (1 H, m), 1.98 - 2,10 (1 H, m), 3.65 - 3.91 (4 H, m), 3.95 (2.7 H, s), 4.06 (0.3 H, s), 4.30 (2.7 H, s), 4.35 (0.3 H, s), 5.39 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz), 5.98 (2 H, s), 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.54 - 7.69 (3 H, m), 7.76 (1 H, t, *J* =,3 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz).

Ejemplo 536.

Producción de metil trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (535 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.28 mmol), trietilamina (230 µl, 1.66 mmol) y metil trans-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato (321 mg, 1.66 mmol).

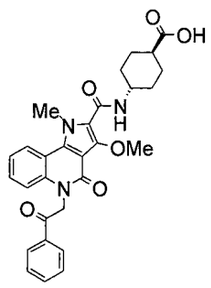
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 - 1.60 (4 H, m), 1.87 - 2.07 (4 H, m), 2.25 - 2.41 (1 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.69 - 3.86 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 5.96 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H,

534

m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.88 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 537.

Producción de ácido trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico.

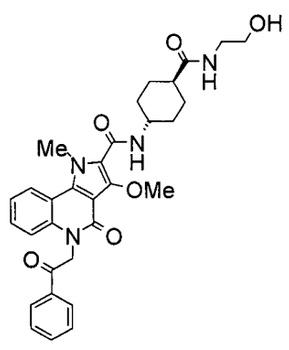


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 536 (300 mg, 0.566 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (225 mg, 81%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.57 (4 H, m), 1.85 - 2.05 (4 H, m), 2.10 - 2.26 (1 H, m), 3.67- 3.85 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.29 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.88 (2 H, m), 8.12 - 8.24 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 12.23 (1 H, s amplio.).

Ejemplo 538.

Producción de N-{trans-4-[(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



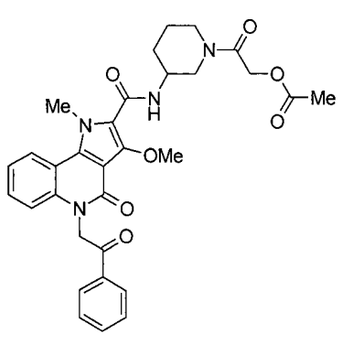
535

A una solución del compuesto del Ejemplo 537 (215 mg, 0.417 mmol), 2-aminoetanol (32.5 µl, 0.542 mmol) y HOBt (84.6 mg, 0.626 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (120 mg, 0.626 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 8/2). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (131 mg, 56%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.58 (4 H, m), 1.71 - 1.86 (2 H, m), 1.90 - 2.03 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (2 H, m), 3.34 - 3.44 (2 H, m), 3.65 - 3.84 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 4.63 (1 H, t, *J* = 5.6 Hz), 5.97 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.37 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.70 - 7.88 (3 H, m), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 539.

Producción de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

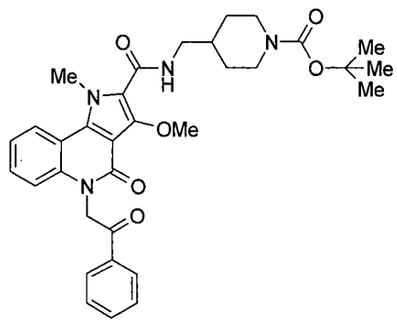


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (284 mg, 39%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butilo 3-aminopiperidina-1-carboxilato (257 mg, 1.3 mmol), HOBt (203 mg, 1.5 mmol), WSCD (294 mg, 1.5 mmol), DMF (15 ml), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml), THF (4.0 ml), metanol (4.0 ml), cloruro de acetoxiacetilo (0.098 ml, 0.91 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2.0 mmol) y THF (16 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 - 1.88 (3H, m), 1.93 - 2.09 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.24 - 3.59 (2H, m), 3.67 - 3.82 (2H, m), 4.04 - 4.24 (4H, m), 4.47 (3H, s), 4.67 - 4.88 (2H, m), 5.79 - 5.97 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.20 - 7.34 (1H, m), 7.37 - 7.36 (1H, m), 7.55 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.61 - 7.71 (1H, m), 7.82 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.07 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz).

Ejemplo 540.

Producción de *terc*-butil 4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato.



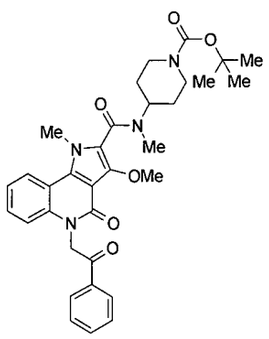
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (521 mg, 69%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (302 mg, 1.4

mmol), HOBt (208 mg, 1.5 mmol), WSC (294 mg, 1.5 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 - 1.33 (2H, m), 1.41 - 1.51 (9H, m), 1.70 - 1.85 (3H, m), 2.63 - 2.80 (2H, m), 3.37 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 4.03 - 4.25 (5H, m), 4.47 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.21 - 7.31 (1H, m), 7.36 - 7.36 (1H, m), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.70 (1H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.05 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 541.

Producción de *terc*-butil 4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidina-1-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (565 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butil 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (274 mg, 1.3 mmol), HOBt (208 mg, 1.5 mmol), WSCD (294 mg, 1.5 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 - 1.52 (9 H, m), 1.65 - 1.86 (4H, m), 2.56 - 2.97 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.97 - 4.20 (7H, m), 4.22 - 4.37 (1H, m), 4.61 - 4.81 (1H, m), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.33 - 7.33 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.60 - 7.70 (1H, m), 8.05 - 8.15 (2H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo 542.

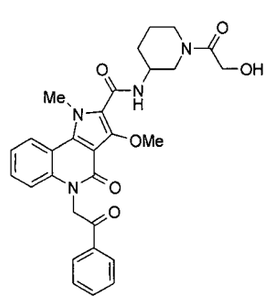
Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 540 (500 mg, 0.85 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml) en THF (4.0 ml)-metanol (4.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml) y metanol (8.0 ml) se agregaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (356 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 - 1.48 (2H, m), 1.75 - 1.95 (3H, m), 2.78 - 2.94 (2H, m), 3.18 - 3.38 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 8.07 - 8.22 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 8.51 (2H, s amplio).

Ejemplo 543.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

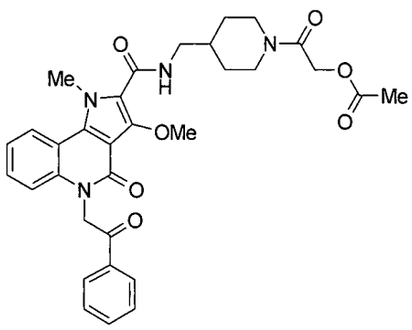


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (69 mg, 43%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 539 (174 mg, 0.30 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml), THF (3.2 ml) y etanol (11 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 - 1.81 (3H, m), 1.84 - 1.96 (1H, m), 3.29 - 3.61 (3H, m), 3.80 - 3.90 (1H, m), 3.91 - 4.02 (4H, m), 4.04 - 4.17 (2H, m), 4.35 (3H, s), 4.54 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.89 - 8.01 (1H, m), 8.12 - 8.21 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 544.

Producción de 2-{4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.



A una solución del compuesto del Ejemplo 542 (400 mg, 0.76 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2.1 mmol) en THF (17 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (0.10 ml, 0.95 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró a través de gel de aminosílice. El filtrado se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de

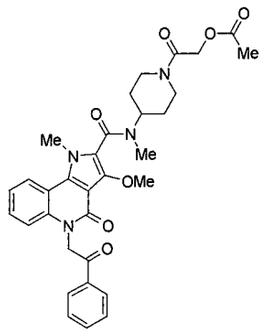
540

etanol-hexano para dar el compuesto del título (321 mg, 71%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 - 1.37 (2H, m), 1.78 - 1.99 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.58 - 2.71 (1H, m), 2.99 - 3.15 (1H, m), 3.31- 3.43 (2H, m), 3.63 - 3.76 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.47 (3H, s), 4.57 - 4.66 (1H, m), 4.73 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.20 - 7.33 (1H, m), 7.37 - 7.37 (1H, m), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 7.79 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.07 - 8.17 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 545.

Producción de 2-{4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

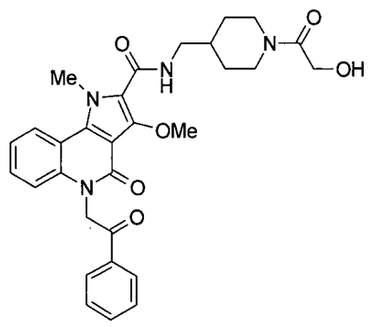


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (226 mg, 40%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 541 (565 mg, 0.96 mmol), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml), THF (4.0 ml), metanol (4.0 ml), cloruro de acetoxiacetilo (0.077 ml, 0.71 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1.6 mmol) y THF (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70 - 1.97 (4H, m), 2.15 - 2.24 (3H, m), 2.50 - 2.83 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.10 - 3.33 (1H, m), 3.63 - 3.86 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.04 - 4.11 (3H, m), 4.60 - 4.87 (4H, m), 5.89 (2H, s), 7.02 - 7.10 (1H, m), 7.17 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.37 - 7.60 (2H, m), 7.61 - 7.71 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz).

Ejemplo 546.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

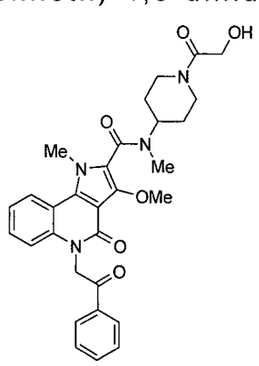


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (77 mg, 41%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 544 (200 mg, 0.34 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1,8 ml), THF (3.6 ml) y etanol (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.99 - 1.26 (2H, m), 1.65 - 1.93 (3H, m), 2.57 - 2.71 (1H, m), 2.87 - 3.01 (1H, m), 3.18 - 3.27 (2H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.07 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.27 - 4.40 (4H, m), 4.41 - 4.50 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.13 - 8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 547.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (117 mg, 62%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del

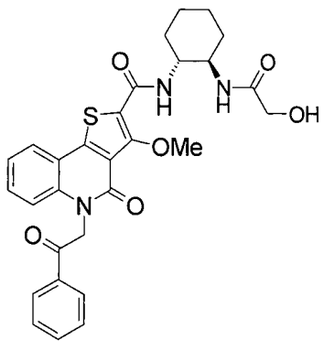
542

compuesto del Ejemplo 545 (205 mg, 0.35 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1,8 ml), THF (3.6 ml) y etanol (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 - 2.01 (4H, m), 2.78 - 2.92 (1H, m), 2.99 - 3.09 (3H, m), 3.12 - 3.27 (1H, m), 3.48 - 3.69 (2H, m), 3.99 - 4.04 (3H, m), 4.04 - 4.11 (3H, m), 4.14 - 4.30 (2H, m), 4.61 - 4.88 (2H, m), 5.89 (2H, s), 7.06 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.22 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.54 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.62 - 7.72 (1H, m), 8.11 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 548.

Producción de N-{trans-2-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



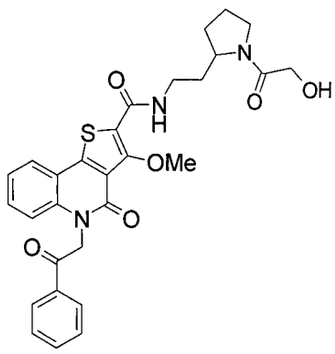
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (88 mg, 58%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 530 (150 mg, 0.26 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.50 (6H, m), 1.70 (2H, s amplio), 1.87 (1H, d, *J* = 11,1 Hz), 2.05 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.72 - 3.94 (7H, m), 4.31 (3H, s), 5.48 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.61 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.83 (1H,d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.137 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 549.

Producción de N-{2-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-2-il]etil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

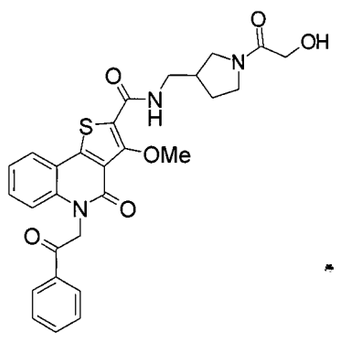


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (70 mg, 51%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 528 (150 mg, 0.25 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 2.00 (7H, m), 3.00 - 3.15 (1H, m), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.70 (1H, m), 4.02 - 4.25 (7H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.46 (1H, t, *J* = 5.3 Hz).

Ejemplo 550.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (31 mg, 29%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 529 (120 mg, 0.20

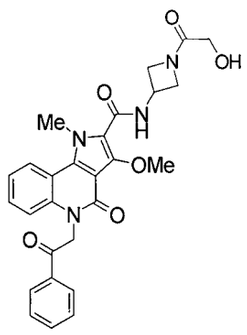
544

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 - 1.76 (1H, m), 1.90 - 2.10 (1H, m), 2.50 - 2.65 (1H, m), 3.11 - 3.17 (1H, m), 3.30 - 3.65 (5H, m), 3.99 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.03 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 4.46 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.18 (3H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 551.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

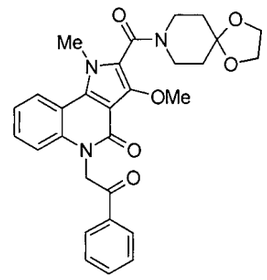


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (58 mg, 64%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 531 (100 mg, 0.18 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.28-3.44 (2H, m), 3.84-3.86 (5H, tm), 4.22 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.36 (3H, s), 4.39-4.43 (2H, m), 5.55 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 5.96 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.40 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz).

Ejemplo 552.

Producción de 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona.

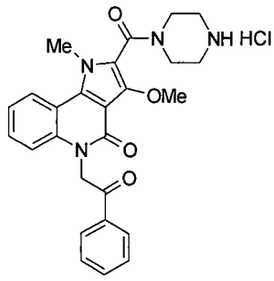


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (279 mg, 60%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (350 mg, 0.90 mmol), 1.4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (154 mg, 1.1 mmol), HOBt (146 mg, 1.1 mmol), WSCD (206 mg, 1.1 mmol) y DMF (10 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 - 1.88 (4H, m), 3.64 - 3.77 (2H, m), 3.82 - 3.96 (2H, m), 3.98 - 4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.89 (2H, br. s), 7.01 - 7.10 (1H, m), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.61 - 7.69 (1H, m), 8.06 - 8.14 (2H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 553.

Producción de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (478 mg, 95%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 680 (571 mg, 1.0 mmol), solución 4N de ácido clorhídrico acetato de etilo (11 ml), acetato de etilo (8.0 ml) y metanol (8.0 ml).

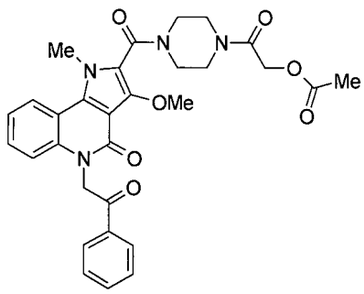
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.07 - 3.27 (4H, m), 3.65 - 3.78 (2H, m), 3.81- 3.96 (5H, m), 4.05 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.24

546

- 7.52 (3H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.08 - 8.24 (2H, m), 8.35 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 9.20 (2H, br. s).

Ejemplo 554.

Producción de 2-(4-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etilo.

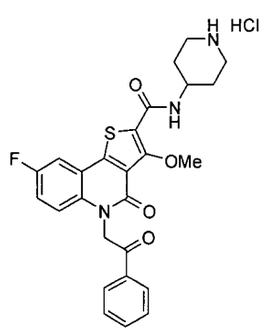


Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (34 mg, 10%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 553 (300 mg, 0.61 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0.081 ml, 0.76 mmol), trietilamina (0.23 ml, 1.7 mmol) y THF (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.09 (3H, s), 3.43 - 3.79 (8H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.76 - 4.88 (2H, m), 5.98 (2H, s), 7.25 - 7.51 (3H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.13 - 8.22 (2H, m), 8.30 - 8.38 (1H, m).

Ejemplo 555.

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



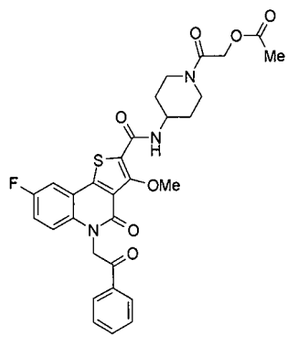
547

Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (335 mg, 83%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 673 (452 mg, 0.76 mmol), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (6.0 ml), THF (4.0 ml) y metanol (4.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.70 - 1.91 (2H, m), 1.95 - 2.12 (2H, m), 2.93 - 3.13 (2H, m), 3.19 - 3.52 (2H, m), 3.95 - 4.22 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.31 - 7.52 (1H, m), 7.53 - 7.71 (3H, m), 7.72 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 8.03 (2H, m), 8.11 - 8.25 (2H, m), 8.63 (2H, amplio. s).

Ejemplo 556.

Producción de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.



Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (161 mg, 80%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 555 (180 mg, 0.34 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0.046 ml, 0.42 mmol), trietilamina (0.13 ml, 0.93 mmol) y THF (7.5 ml).

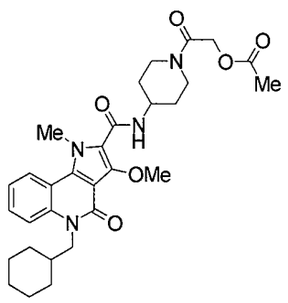
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 - 1.64 (2H, m), 2.01 - 2.26 (5H, m), 2.89 - 3.05 (1H, m), 3.15 - 3.34 (1H, m), 3.60 - 3.77 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.20 - 4.34 (1H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 4.67 - 4.84 (2H, m), 5.85 (2H, s), 6.95 - 7.04 (1H, m), 7.16 - 7.24 (1H, m), 7.51 - 7.62 (4H, m), 7.64 - 7.74 (1H, m), 8.06 - 8.14 (2H, m).

Ejemplo 557.

Producción de 2-[4-({[5-(ciclohexilmetil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-

548

4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

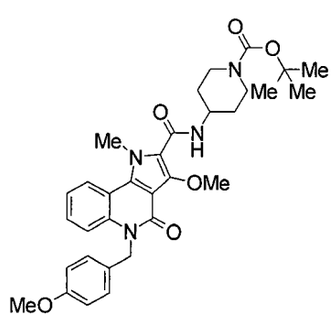


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0.24 mmol), bromometilciclohexano (108 mg, 0.60 mmol), carbonato de potasio (72 mg, 0.60 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a 8°C durante 24 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (34 mg, 16%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.05 - 1.20 (5H, m), 1.35 - 2.00 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (1H, t, *J* = 11,4 Hz), 3.19 (1H, t, *J* = 12.2 Hz), 3.70 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.10 - 4.40 (8H, m), 4.80 (2H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 - 7.62 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8. 32 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 558.

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.

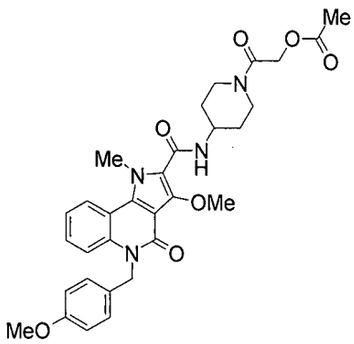


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (6.09 g, 74%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 107 (5.65 g, 14.4 mmol) y 1-boc-4-aminopiperidina (5.77 g, 28.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 - 1.53 (11H, m), 1.85 (2H, d, *J* = 10,2 Hz), 2.85 - 3.10 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.95 - 4.05 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.52 (2H, s amplio), 6.85 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.31 - 7.38 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 559.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

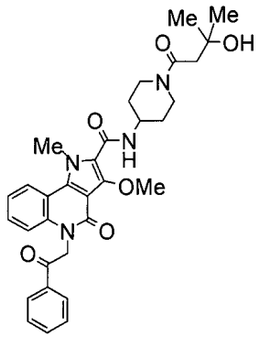


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (360 mg, 73%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 681 (440 mg, 0.87 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.72 - 1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.91 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.20 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 3.58 - 3.75 (4H, m), 4.00 - 4.20 (5H, m), 4.27 (3H, s), 4.80 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.40 - 5.60 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 (1H, td, *J* = 7.1, 2.1 Hz), 7.31 - 7.39 (2H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 560.

Producción de N-[1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

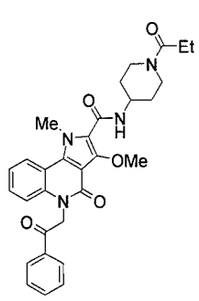


Del mismo modo que en el Ejemplo 518, el compuesto del título (109 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (150 mg, 0.317 mmol) y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (45.0 mg, 0.381 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (6 H, s), 1.33 - 1.63 (2 H, m), 1.79 - 1.97 (2 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.81 - 2.96 (1 H, m), 3.14 - 3.29 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (4 H, m), 4.02 - 4.16 (1 H, m), 4.22 - 4.36 (4 H, m), 4.89 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.31 (2 H, m), 7.38 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.72 - 7.81 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (2 H, d, J = 7.7 Hz), 8.37 (1 H, d, J = 8.3 Hz).

Ejemplo 561.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



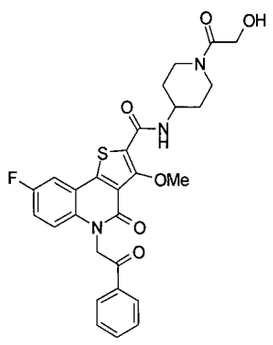
Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del

título (90,2, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (100 mg, 0.212 mmol) y cloruro de propionilo (20,2 µl, 0.233 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.00 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.31 - 1.61 (2 H, m), 1.77 - 1.96 (2 H, m), 2.34 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.77 - 2.92 (1 H, m), 3.10 - 3.25 (1 H, m), 3.76 - 3.88 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.01 - 4.14 (1 H, m), 4.19 - 4.29 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.31 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.81 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 562.

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (59 mg, 39%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 556 (164 mg, 0.28 mmol).

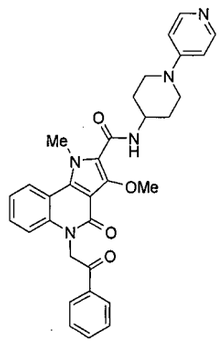
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.63 (2H, m), 2.08 - 2.25 (2H, m), 2.97 - 3.26 (2H, m), 3.47 - 3.59 (1H, m), 3.62 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.14 (3H, s), 4.20 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.23-4.34 (1H, m), 4.45 - 4.58 (1H, m), 5.85 (2H, s), 6.94 - 7.04 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.64 - 7.77 (1H, m), 8.04-8.15 (2H, m).

Ejemplo 563.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

552

carboxamida.

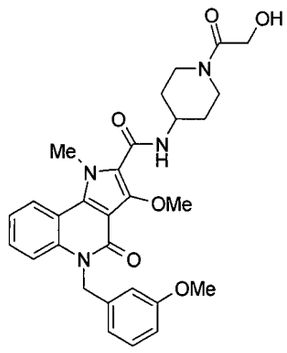


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina, clorhidrato (128 mg, 0.51 mmol) y HOBt (83 mg, 0.61 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregaron WSCD (118 mg, 0.61 mmol) y trietilamina (0.23 ml, 1.6 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. El extracto se combinó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (121 mg, 43%) como un sólido violeta pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.68 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04-4.17 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.85 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.10 - 8.21 (4H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo 564

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0.24 mmol), cloruro de 3-metoxibencilo (150 mg, 0.96mmol), carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 8°C durante 5 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol=10/1) y se volvió a precipitar a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (14 mg, 10%) como cristales blancos.

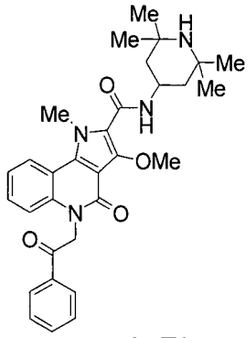
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.65 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 10.2 Hz), 3.19 (1H, t, *J* = 14.3 Hz), 3.60 - 3.30 (4H, m), 4.00 - 4.04 (4H, m), 4.04 - 4.10 (2H, m), 4.30 - 4.36 (4H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.58 (2H, s amplio), 6.69 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8. 34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 565.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2.6.6-tetrametilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

559

c]quinolin-2-carboxamida

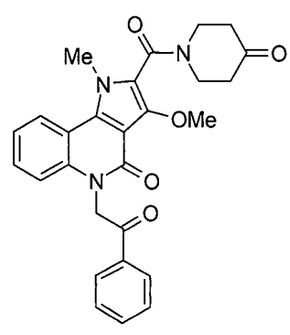


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (410 mg, 76%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y 4-amino-2,2.6.6-tetrametilpiperidina (320 mg, 2.04 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.86 - 1.24 (14 H, m), 1.78 (2 H, dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.28 - 4.31 (4 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.29 -7.37 (3 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (2 H, t, *J* = 6.9 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 566.

Producción de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona.



A una solución del compuesto del Ejemplo 552 (285 mg, 0.55 mmol) y ácido clorhídrico 5N (3.0 ml) en THF (6.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 hrs y se

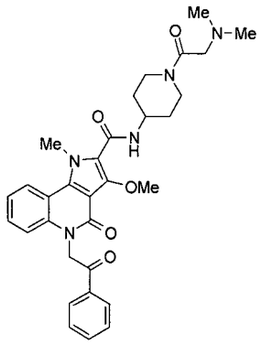
555

concentró bajo presión reducida. El residuo se alcalinizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con agua, y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (123 mg, 47%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78-1.93 (3H, m), 1.95 - 1.99 (1H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 3.79-3.94 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.07-4.11 (3H, m), 5.90 (2H, s), 7.02 - 7.11 (1H, m), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.33 (1H, m), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.61 - 7.70 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.16 - 8.26 (1H, m).

Ejemplo 567.

Producción de N-[1-(N,N-dimetilglycil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



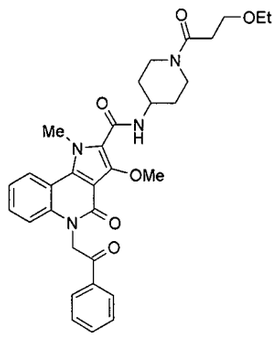
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 57%) se obtuvo como un sólido violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y N,N-dimetilglicina (49 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.64 (2H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.18 - 4.29 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.32 (1H, m), 7.37 - 7.36 (1H, m),

7.50 - 7.59 (2H, m), 7.62 -7.73 (2H, m), 8.06 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 568

Producción de N-[1-(3-etoxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

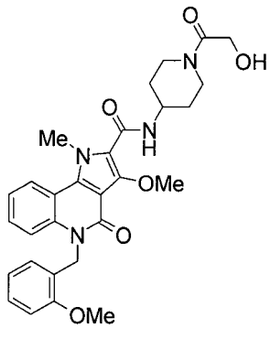


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (159 mg, 70%) se obtuvo como un sólido violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y ácido 3-etoxipropanoico (56 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.09 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.36-1.60 (2H, m), 1.80- 1.96 (2H, m), 2.54 - 2.63 (2H, m), 2.78 - 2.92 (1H, m), 3.13 - 3.26 (1H, m), 3.42 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.81-3.91 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.14 (1H, m), 4.18 - 4.27 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 569

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



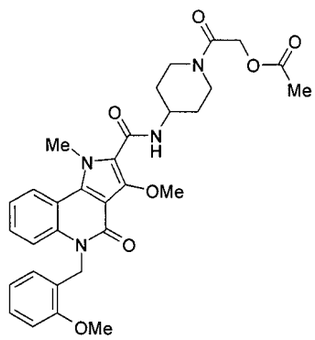
557

A una solución del compuesto del Ejemplo 570 (40 mg, 0.07 mmol) en THF (1 ml)-metanol (1 ml) se agregó solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (30 mg, 80 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 3.15 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.05 - 4.20 (3H, m), 4.20 - 4.30 (4H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.47 (2H, s), 6.50 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.75 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.21 - 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 570

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 557, un sólido amorfo (90 mg) se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo 672 (120 mg, 0.24 mmol), cloruro de 2-metoxibencilo (50% diclorometano solución; 0.1 ml, 0.79 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0.79

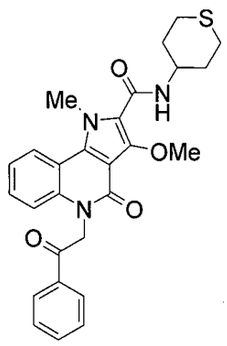
558

mmol). La recristalización a partir de acetato de etilo-diisopropil éter dio el compuesto del título (44 mg, 29 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.70 (2H, m), 2.07-2.28 (5H, m), 3.04(1H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.29 (1H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.70 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 3.99 (3H, s), 4.21-4.28 (4H, m), 4.40 - 4,56 (4H, m), 4.78 (2H, s), 5.62 (2H, s amplio), 6.77 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.19 - 7.32 (4H, m), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8. 25 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 571.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2.51 g, 90%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (2.22 g, 5.69 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ilamina (1.0 g, 8.53 mmol).

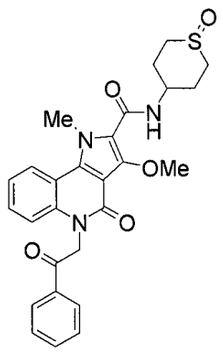
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.63 - 1.77 (2 H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.66 - 2.78 (4H, m), 3.87 - 3.97 (4H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 7.37 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 572

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

559

c]quinolin-2-carboxamida

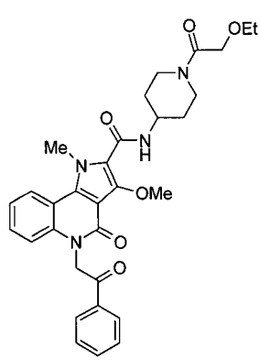


A una solución del compuesto del Ejemplo 571 (200 mg, 0.41 mmol) y mCPBA (70% que contiene agua; 106 mg, 0.43 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agitó a 0°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (54 mg, 26 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.88 (2 H, d, J = 12.9 Hz), 2.20 (2H, q, J = 12.7 Hz), 2.70 - 3.00 (4H, m), 3.97-4.06 (4H, m), 4.29 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.30 (2 H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1 H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 573

Producción de N-[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



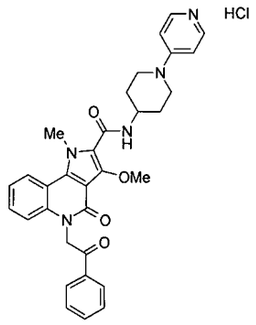
560

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (134 mg, 61%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y ácido etoxiacético (0.045 ml, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.35 - 1.64 (2H, m), 1.81- 1.97 (2H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.73- 3.85 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.25 (4H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 -7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12 -8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 574

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



A una solución del compuesto del Ejemplo 563 (250 mg, 0.46 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.114 ml, 0.46 mmol) en metanol (3.0 ml)-acetato de etilo (3.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (45 mg, 17%) como un sólido blanco.

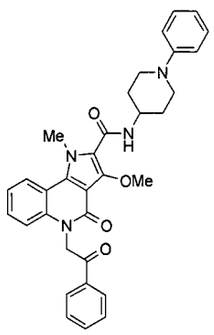
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.54 - 1.74 (2H, m), 1.95 - 2.10 (2H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.36 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* =

563

7.7 Hz), 8.12-8.19 (2H, m), 8.21-8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 13.40 (1H, amplio s).

Ejemplo 575

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.42 mmol), yodobenceno (0.50 ml), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (38 mg, 0.042 mmol), x-phos (40 mg, 0.085 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (102 mg, 1.1 mmol) en ter-butanol (4.0 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 130°C durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (70 mg, 30%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-1.85 (2H, m), 2.09 – 2.25 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.53 - 3.69 (2H, m), 4.06 - 4.25 (4H, m), 4.48 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.82 - 6.92 (1H, m), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.20 - 7.32 (3H, m), 7.35 - 7.36 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.61 - 7.81 (2H, m), 8.03 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 576

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-prolilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato

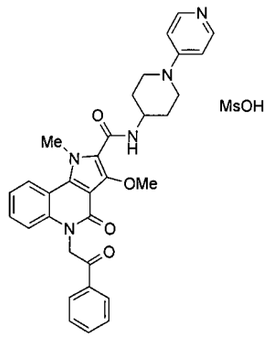
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 1-(ter-butoxicarbonil)prolina (152 mg, 0.71 mmol) y HOBt (96 mg, 0.71 mmol) en DMF (7.5 ml) se agregaron WSCD (136 mg, 0.71 mmol) y trietilamina (0.18 ml, 1.3 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=20/80 - 100/0). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (4.5 ml), se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (234 mg, 65%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.37 - 1.69 (2H, m), 1.69 - 1.84 (1H, m), 1.84 - 2.05 (4H, m), 2.29 - 2.46 (1H, m), 2.91 - 3.27 (4H, m), 3.75 - 3.91 (1H, m), 3.97 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.06 - 4.29 (2H, m), 4.32 (3H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.48 - 4.67 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.33 (2H, m), 7.34 - 7.54 (1H, m), 7.56 - 7.70 (2H, m), 7.70 - 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, dd, *J* = 11.8, 7.8 Hz), 8.08

- 8.26 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.93 (2H, amplio. s).

Ejemplo 577.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, metansulfonato.

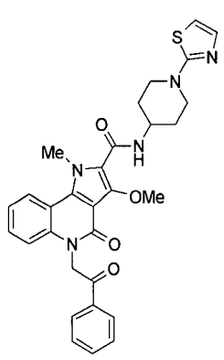


Del mismo modo que en el Ejemplo 574, el compuesto del título (142 mg, 36%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 563 (333 mg, 0.61 mmol), ácido metansulfónico (0.041 ml, 0.64 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.73 (2H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.36 - 3.49 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.14 - 4.37 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11 - 8.19 (2H, m), 8.21 - 8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz), 13.22 (1H, amplio. s).

Ejemplo 578

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



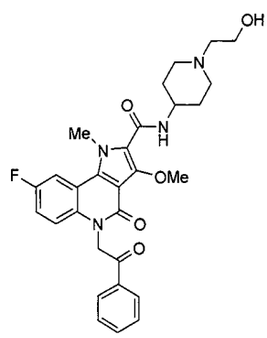
564

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (152 mg, 53%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), y 1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-amina hidroclorido (124 mg, 0.56 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.79 (2H, m), 1.90 - 2.04 (2H, m), 3.15- 3.28 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.10 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 579

Producción de 8-fluoro-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



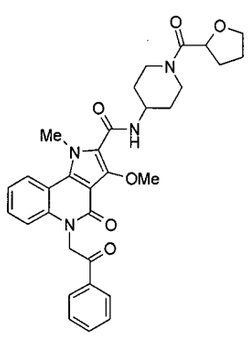
A una solución del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0.57 mmol), carbonato de potasio (629 mg, 4.6 mmol) y trietilamina (0.11 ml, 0.76 mmol) en DMF (13 ml) se agitó a 10°C durante 5 min, y 2-bromoetanol (0.16 ml, 2.3 mmol) se agregó. Luego de agitar a 10°C durante 1.5 hrs, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter

para dar el compuesto del título (205 mg, 51%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.47 - 1.67 (2H, m), 1.75 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.49 (2H, q, *J* = 6.1 Hz), 3.74 - 3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.05 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 580

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (41 mg, 17%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (200 mg, 0.42 mmol), y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (0.049 ml, 0.51 mmol).

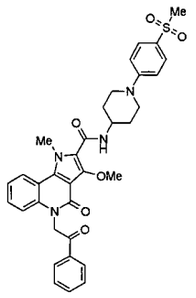
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 - 1.63 (2H, m), 1.74 - 1.95 (4H, m), 1.96 - 2.12 (2H, m), 2.78 - 2.97 (1H, m), 3.09 - 3.28 (1H, m), 3.68 - 3.86 (2H, m), 3.88 - 4.02 (4H, m), 4.03 - 4.27 (2H, m), 4.28 - 4.35 (3H, m), 4.68 (1H, dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.89 - 8.03 (1H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 581

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[4-

566

(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

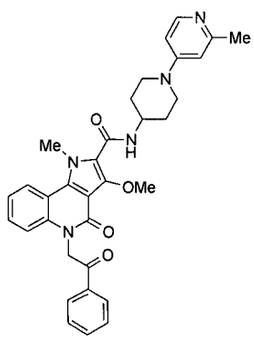


Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (28 mg, 8.0%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (260 mg, 0.55 mmol), y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (259 mg, 1.1 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.54 - 1.72 (2H, m), 1.88 - 2.04 (2H, m), 3.05 - 3.20 (5H, m), 3.85 - 3.99 (5H, m), 4.04 - 4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.06 - 7.17 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.71 (4H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.14 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz).

Ejemplo 582.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



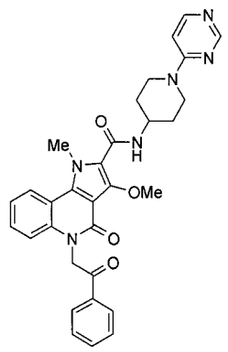
Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 14%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (300 mg, 0.64 mmol), y 4-bromo-2-metilpiridina (0.15 ml, 1.3 mmol).

567

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 - 1.68 (2H, m), 1.84 - 1.98 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.95 - 3.14 (2H, m), 3.80 - 3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02 - 4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.62-6.70 (1H, m), 6.71 - 6.75 (1H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.67 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.92 - 8.06 (2H, m), 8.12 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 583.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



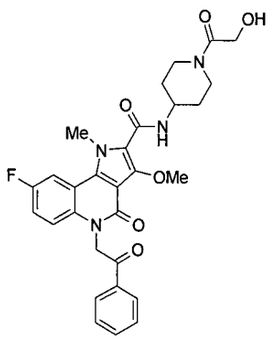
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.42 mmol), 4-cloropirimidina (58 mg, 0.51 mmol) y trietilamina (0.12 ml, 0.85 mmol) en 2-propanol (4.0 ml) se calentó a reflujo durante 23 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con una mezcla de solvente de acetato de etilo-metanol. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (97 mg, 42%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.65 (2H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 3.10 - 3.24 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08 - 4.23 (1H,

m), 4.25 - 4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.88 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.1 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.49 (1H, s).

Ejemplo 584

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

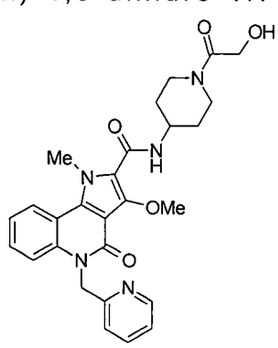


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (103 mg, 38%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 676 (293 mg, 0.50 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36-1.63 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.84 - 2.99 (1H, m), 3.06-3,20 (1H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.15 (3H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.52 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.97 (2H, s), 7.30 - 7.30 (1H, m), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.07 -8.21 (3H, m).

Ejemplo 585

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una suspensión del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite; 79 mg, 1.98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 2-Clorometilpiridina clorhidrato (238 mg, 1.46 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 6°C durante 16 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg).

A una solución de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) en THF (2 ml)-metanol (2 ml) se agregó solución 2N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-diisopropil éter dio el compuesto del título (25 mg, 45%) como cristales beige.

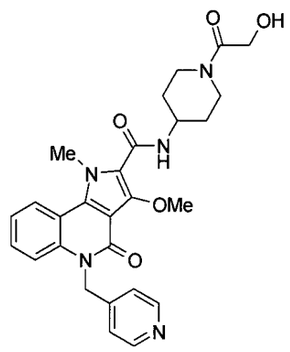
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11.4 Hz), 2.93 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.15 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.67 (1H, d, J = 1 3.8 Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.52 (1H,

520

t, J = 5.4 Hz), 5.66 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.71 (1H, td, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 - 8.51 (1H, m).

Ejemplo 586

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

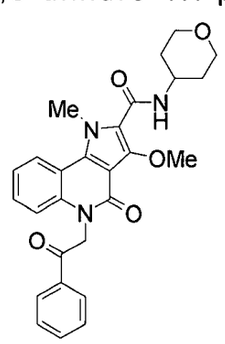


Del mismo modo que en el Ejemplo 585, el compuesto del título (14 mg, 5%) se obtuvo como cristales beige a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol) y 4-clorometilpiridina clorhidrato (130 mg, 0.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.4 Hz), 3.14 (1H, t, J = 14.2 Hz), 3.60 - 3.75 (1H, m), 4.10 - 4.29 (10H, m), 4.45 - 4.60 (1H, amplio), 5.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (2H, d, J = 4.8 Hz).

Ejemplo 587

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

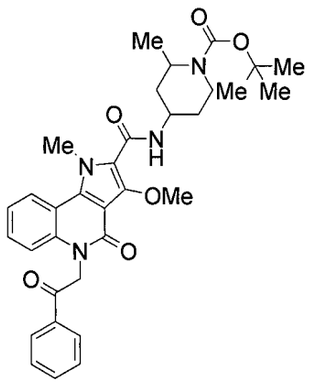


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (204 mg, 84%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (62 mg, 0.61 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59 (2H, q, *J* = 10.0 Hz), 1.84 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.86 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.10 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1Hz).

Ejemplo 588

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato



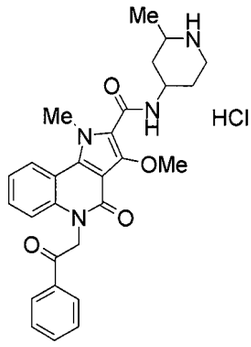
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (220 mg, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-boc-4-amino-2-metilpiperidina (131 mg, 0.61 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.24 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.41 (9H, s), 1.65 - 1.95 (4H, m), 3.13 (1H, t, *J* = 10.7 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.02 (3H, s), 4.10 - 4.20 (2H, m), 4.35 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 6.6

Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 589

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato

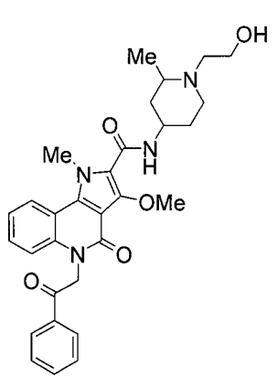


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (163 mg, 100%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 588 (200 mg, 0.34 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.45 - 1.90 (3H, m), 2.08 (2H, t, *J* = 14.1 Hz), 3.04 (1H, t, *J* = 11.9 Hz), 3.96 (3H, s), 4.04-4.14 (1H, m), 4.28 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 -7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.50 - 8.90 (2H, amplio).

Ejemplo 590

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

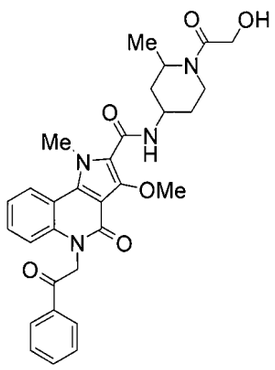


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (25 mg, 36%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (70 mg, 0.13 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.23 (1H, q, *J* = 11.6 Hz), 1.40 - 1.60 (1H, m), 1.85 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.21-2.32 (3H, m), 2.74 - 2.83 (1H, m), 2.96 (1H, t, *J* = 12.3 Hz), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.70 - 3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 - 4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.35 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.84 (2H, m), 8.17 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 591

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



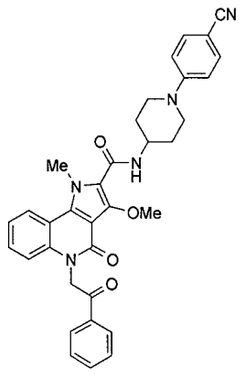
Del mismo modo que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (35 mg, 40%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (80 mg, 0.15 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.70 - 1.95 (4H, m), 3.10 - 3.25 (1H, m), 4.03-4.15 (7H, m), 4.30 - 4.34 (4H, m), 4.50 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 592

Producción de N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-

4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

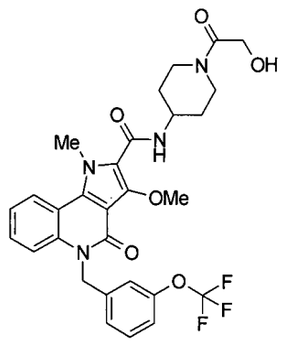


A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.64 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (115 mg, 0.95 mmol) y carbonato de potasio (176 mg, 1.3 mmol) en N-metilpirrolidona (3.0 ml) se agitó a 120°C durante 16.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (73 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.70 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 3.02-3.20 (2H, m), 3.81-4.00 (5H, m), 4.03-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.98 - 7.12 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.53 - 7.69 (4H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 593

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (70 mg) se obtuvo como un sólido amofo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (500 mg, 1.10 mmol) y 3-trifluorometoxibenzoil bromuro (1.0 g, 3.92 mmol).

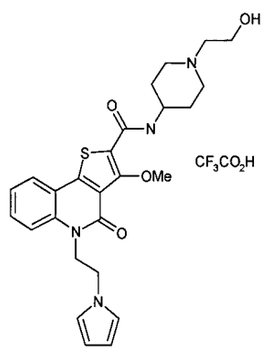
A una solución de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (70 mg) y carbonato de potasio (77 mg, 0.55 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (23 mg, 4%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.93 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.15 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.53 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.50-5.70 (2H, amplio), 7.16 - 7.33 (4H, m), 7.31 - 7.37 (3H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 8.1

Hz).

Ejemplo 594

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



A una solución 0.2M de DMF del compuesto del Ejemplo 667 (500 µl, 100 µmol) se agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y una solución 0.3M de DMF (500 µl, 150 µmol) de 1-(2-bromoetil)-1H-pirrol se agregó gota a gota a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a 40°C hasta la mañana siguiente. Se agregaron acetato de etilo (3 ml) y agua (2 ml) a lo anterior, y la mezcla se extrajo y la fase orgánica se separó. Se evaporó el acetato de etilo bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (500 µl), se purificó (tipo ácido trifluoroacético) por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

rendimiento: 6.9 mg

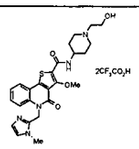
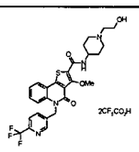
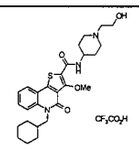
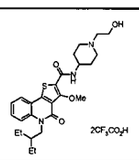
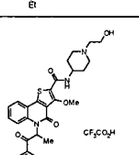
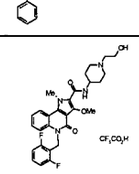
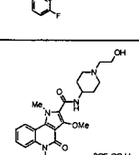
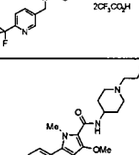
análisis de LC-EM: pureza 84%

EM(ESI+): 495(M+H)

Ejemplo 595 - Ejemplo 602

Del mismo modo que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 667 o Ejemplo 683 y el haluro correspondiente.

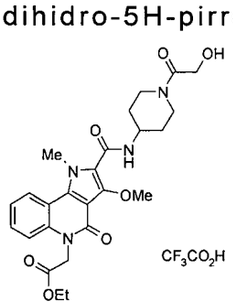
Tabla 1

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
595		8.6	100	496
596		2.3	89	561
597		4.7	100	498
598		2.1	100	486
599		7.3	100	534
600		1.3	81	525
601		3.1	97	558
602		4.3	100	547

E

F

metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]quinolin-5-il)acetato



578

A una solución 0.2 M de DMF del compuesto del Ejemplo 672 (500 µl, 100 µmol) se agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y una solución 2M de DMF (500 µl, 1 mmol) de etil bromoacetato se agregó gota a gota a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta la mañana siguiente. Luego de la compleción de la reacción, DMF se evaporó usando un concentrador al vacío centrífugo con aplicación de calor a 60°C. Se agregó acetonitrilo-DEMO (1:1, 500 µl) al residuo, y se eliminó por filtración el material insoluble. El filtrado se purificó (tipo carbonato de amonio) por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

rendimiento: 2.9 mg

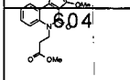
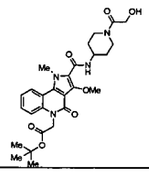
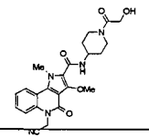
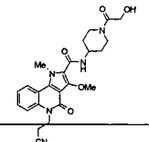
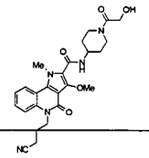
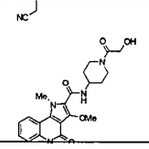
Análisis por LC-EM: pureza 97%

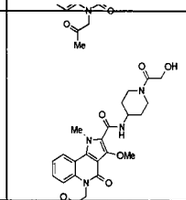
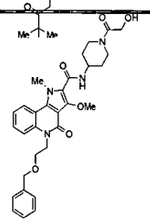
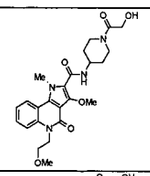
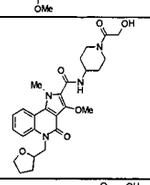
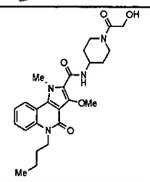
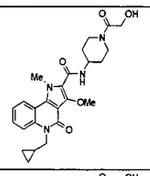
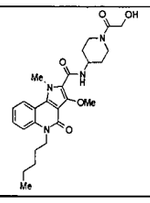
EM(ESI+): 499(M+H)

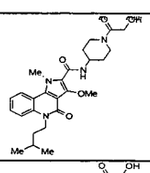
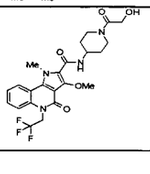
Ejemplo 604 - Ejemplo 618

Del mismo modo que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 2 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 672 y el haluro correspondiente.

Tabla 2

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
604		7.3	100	499
605		8.4	100	527
606		6.2	71	452
607		16.9	100	466
608		13.2	100	480
609		10.7	100	469

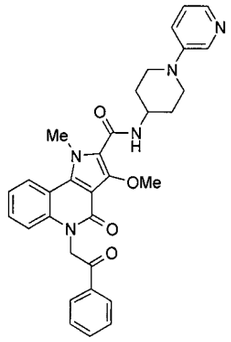
Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
610		11.7	100	511
611		17.3	100	547
612		1.6	100	471
613		11	100	497
614		7.7	100	469
615		5.3	100	467
616		12	100	483

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
617		6.6	100	483
618		8.2	100	495

560

Ejemplo 619

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-3-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

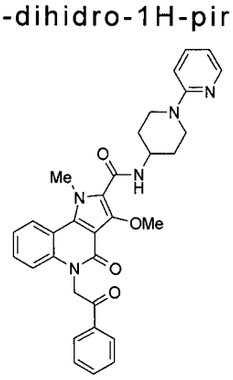


Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (19 mg, 5.4%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (300 mg, 0.64 mmol), y 3-bromopiridina (0.50 ml, 5.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.81 (2H, m), 1.89 - 2.04 (2H, m), 2.90 - 3.04 (2H, m), 3.64 - 3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.13 (1H, m), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.27 - 7.31 (3H, m), 7.32 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.30 - 8.43 (2H, m).

Ejemplo 620

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



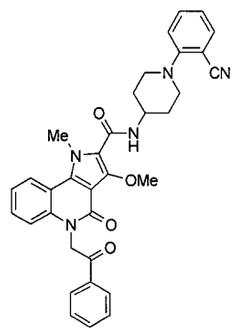
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (284 mg, 0.60 mmol), 2-yodopiridina (0.13 ml, 1.2 mmol) y carbonato de potasio

(208 mg, 1.5 mmol) en DMF (3.0 ml) se agitó a 9°C durante 5.5 hrs. Se agregaron 2-Bromopiridina (0.23 ml, 2.5 mmol) y trietilamina (0.49 ml, 3.5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo irradiación con microondas a 165°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (38 mg, 12%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 1.65 (2H, m), 1.86 - 2.00 (2H, m), 2.99 - 3.14 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.14 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd, *J* = 6.8, 5.1 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.26 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.57 (2H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08-8.21 (3H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 621

Producción de N-[1-(2-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



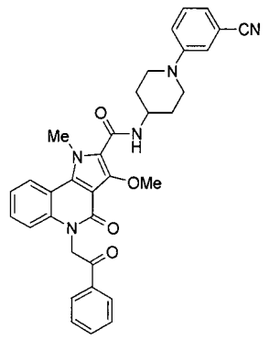
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (0.50 ml, 4.6 mmol) y trietilamina (0.50 ml, 3.6 mmol) en DMF (3,5 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 13°C durante 30 min. Se agregaron 2-Bromobenzonitrilo (143 mg, 1.2 mmol) y carbonato de potasio

(208 mg, 1.5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo irradiación en microondas a 165°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (74 mg, 22%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.72 - 1.89 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.94 - 3.08 (2H, m), 3.43 - 3.54 (2H, m), 3.95 - 4.14 (4H, m), 4.32 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.05 - 7.13 (1H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.56 - 7.81 (5H, m), 8.06 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.14-8.23 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 622

Producción de N-[1-(3-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



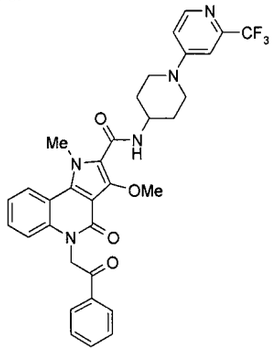
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 3-bromobenzonitrilo (143 mg, 1.2 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (54 mg, 0.059 mmol), x-phos (56 mg, 0.12 mmol), *terc*-butóxido de sodio (142 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.082 ml, 0.59 mmol) en 2-butanona (4.0 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 130°C durante 40 min.

La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (25 mg, 7.3%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.74 (2H, m), 1.88 - 2.01 (2H, m), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.71- 3.83 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00 - 4.12 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.32 (5H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 623

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.082 ml, 0.59 mmol) en DMF (3.0 ml) se calentó hasta 80°C, se agregó 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0.59 mmol), y la mezcla se agitó a 10°C durante 23 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

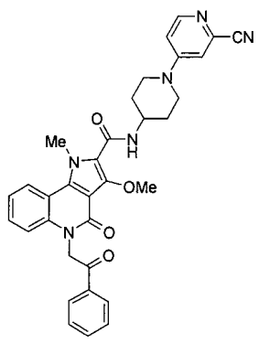
504

con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (126 mg, 35%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.70 (2H, m), 1.89 - 2.02 (2H, m), 3.11-3,25 (2H, m), 3.90 - 4.07 (5H, m), 4.10 - 4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.08 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.67 (2H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.13-8.21 (2H, m), 8.27 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 624

Producción de N-[1-(2-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (70 mg, 21%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-yodopiridin-2-carbonitrilo (136 mg, 0.59 mmol).

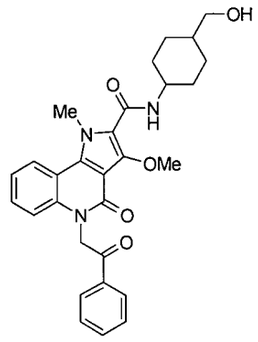
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.69 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.90 - 4.05 (5H, m), 4.08 - 4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.55 (2H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71

583

- 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.11-8.27 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 625

Producción de N-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

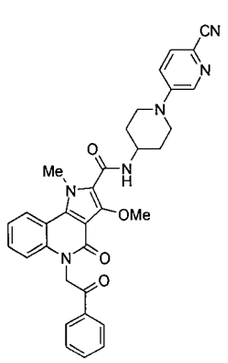


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (165 mg, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), y (4-aminociclohexil)metanol (130 mg, 1.0 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 - 1.10 (2H, m), 1.21-1.43 (3H, m), 1.72 - 1.86 (2H, m), 1.89 - 2.02 (2H, m), 3.24 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.66- 3.83 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.42 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.32 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.85 (2H, m), 8.10 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 626

Producción de N-[1-(6-cianopiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



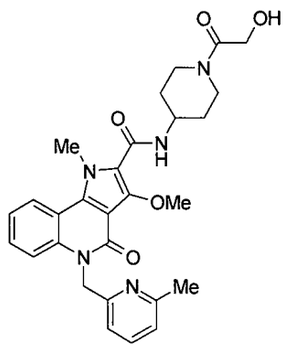
586

Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (52 mg, 15%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (119 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.56-1.74 (2H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.91-4.04 (5H, m), 4.06-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.52 (4H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.46 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

Ejemplo 627

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (80 mg) se obtuvo como sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), 2-(clorometil)-6-metilpiridina clorhidrato (940 mg, 5.28 mmol) y carbonato de cesio (2,18 g, 6.60 mmol).

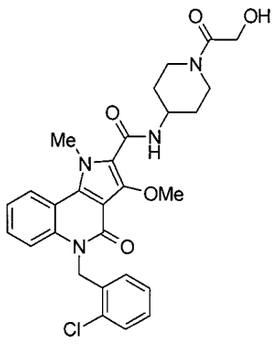
A una solución de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0.71 mmol) en THF (2 ml)-metanol

(1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (37 mg, 11%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.93 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.14 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.99-4.29 (10H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 - 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 628

Producción de 5-(2-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



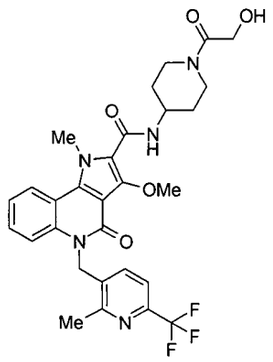
Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg) se obtuvo como un sólido amorfo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), cloruro de 2-clorobencilo (1.06 g, 6.60 mmol) y carbonato de cesio (2.18 g, 6.60 mmol).

A una solución de 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0.71 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (8 mg, 2%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 12.3 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.15 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.99-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.58 (2H, s), 6.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 629

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo (50 mg) se obtuvo como un sólido amorfo

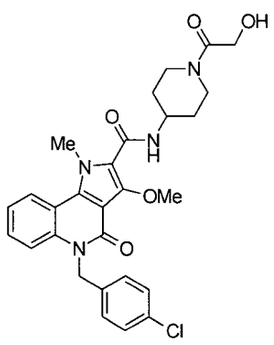
sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), 3-clorometil-2-metil-6-trifluorometilpiridina (980 mg, 4.68 mmol) y carbonato de cesio (1.09 g, 3.30 mmol).

A una solución de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo (50 mg) y carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (19 mg, 5%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 2.77 (3H, s), 2.92 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.14 (1H, t, *J* = 11,4 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.98 (3H, s), 4.00 - 4.33 (7H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.62 (2H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.29 -7.36 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 6.9 Hz).

Ejemplo 630

Producción de 5-(4-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-[4-({[5-(4-

590

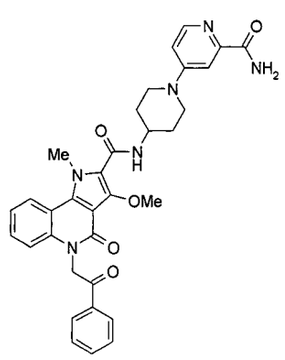
clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 672 (200 mg, 0.44 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (708 mg, 4.40 mmol) y carbonato de cesio (572 g, 1.76 mmol).

A una solución de 2-[4-({[5-(4-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (7 mg, 2%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 10.8 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.15 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.01-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s amplio), 7.20 - 7.39 (7H, m), 7.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 631

Producción de N-[1-(2-carbamoilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

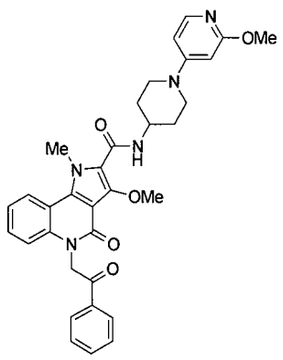


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (58 mg, 17%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-bromopiridin-2-carboxamida (119 mg, 0.59 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.72 (2H, m), 1.88 - 2.05 (2H, m), 3.07 - 3.24 (2H, m), 3.86-4.03 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.93 - 7.08 (1H, m), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.54 (3H, m), 7.56 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.91-8.04 (2H, m), 8.10 - 8.25 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 632

Producción de 3-metoxi-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



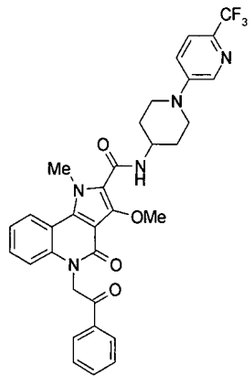
Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-bromo-2-metoxipiridina (122 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.49-1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.73- 3.88 (5H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.15 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.84 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.09 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

592

Ejemplo 633

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

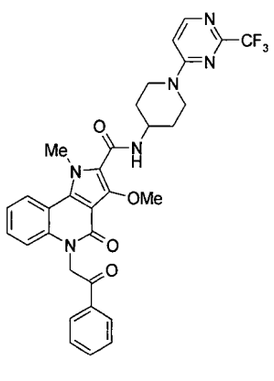


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (51 mg, 14%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (147 mg, 0.65 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59-1.77 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 3.07 - 3.20 (2H, m), 3.86-4.00 (5H, m), 4.05 - 4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (2H, m), 7.58 - 7.67 (3H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13-8.20 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.2, 1.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.8 Hz).

Ejemplo 634

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



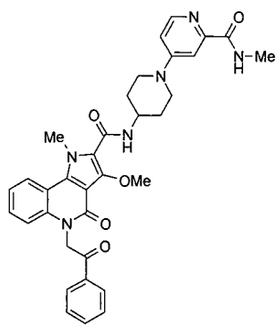
Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del

título (210 mg, 58%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (129 mg, 0.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48-1.69 (2H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 3.17 - 3.30 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10 - 4.52 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.12 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.26- 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.27-8.45 (2H, m).

Ejemplo 635

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



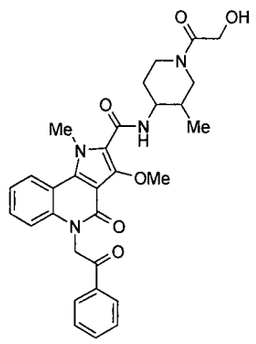
A una solución de ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (200 mg, 1.3 mmol), metilamina, clorhidrato (103 mg, 1.5 mmol), HOBt (205 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.42 ml, 3.0 mmol) en DMF (3.0 ml) se agregó WSCD (292 mg, 1.5 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de aminosílice, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (3.0 ml), se agregaron el compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1.5 mmol) y trietilamina

(0.082 ml, 0.59 mmol), y la mezcla se agitó a 10°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con una mezcla de solvente de acetato de etilo-THF. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (40 mg, 11%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.72 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.79 (3H, d, *J* = 4.9 Hz), 3.09 - 3.22 (2H, m), 3.88 - 4.02 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.01 (1H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.24 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.53-8.70 (1H, m).

Ejemplo 636

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-3-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (21 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 678 (83 mg, 0.17 mmol).

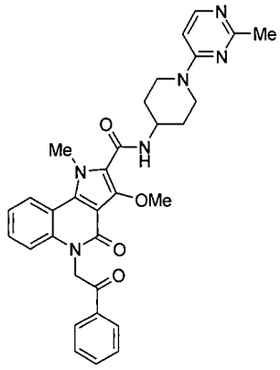
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.82-1.02 (3H, m), 1.55 -

595

2.40 (3H, m), 3.14 - 3.77 (4H, m), 3.93-4.05 (3H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.20 - 4.41 (4H, m), 4.45 – 4.57 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.85 - 8.05 (1H, m), 8.10 - 8.24 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 637

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

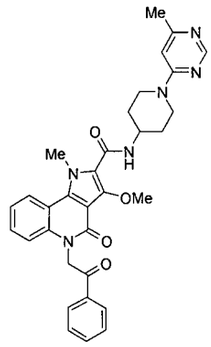


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (130 mg, 59%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y 4-cloro-2-metilpirimidina (61 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.62 (2H, m), 1.85 - 2.01 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06-3.23 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.06-4.23 (1H, m), 4.24-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.68 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 -7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.13-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 638

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

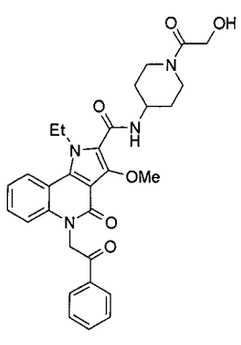


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (137 mg, 62%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y 4-cloro-6-metilpirimidina (61 mg, 0.47 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.64 (2H, m), 1.85 - 2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.05 - 3.23 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.07-4.23 (1H, m), 4.24 - 4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32-8.45 (2H, m).

Ejemplo 639

Producción de 1-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



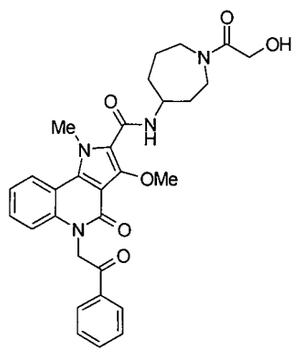
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (42 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 120 (140 mg, 0.35 mmol), y 2-

(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (81 mg, 0.42 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.39-1.61 (5H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.84 - 3.01 (1H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.14 (3H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.82 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12-8.25 (3H, m).

Ejemplo 640

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 123 (220 mg, 0.70 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (0.36 ml) en etanol (3.0 ml)-agua (3.0 ml) se agitó durante 30 min enfrió con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, se agitó durante 10 min enfrió con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2.0 ml), y se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), HOBt (90 mg, 0.67 mol) y trietilamina (0.22 ml, 1.6 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó WSC (128 mg, 0.67 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se

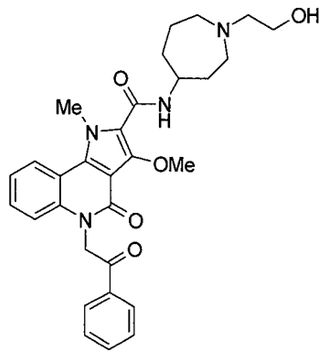
598

agitó a temperatura ambiente durante 62 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=80/20 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (122 mg, 44%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.92 (5H, m), 1.93 - 2.11 (1H, m), 3.25 - 3.45 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.63- 3.80 (1H, m), 3.92 - 4.06 (4H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.25 - 4.36 (3H, m), 4.43 (1H, t, *J* = 4.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.24 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.67 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo 641

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



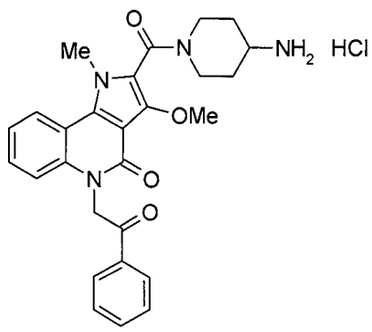
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 122 (157 mg, 0.73 mmol) y carbonato de potasio (607 mg, 4.4 mmol) en DMF (6.0 ml) se agitó a 10°C durante 5 min, 2-bromoetanol (0.16 ml, 2.2 mmol) se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agregó salmuera, y la mezcla

se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 5/95). El residuo se disolvió en acetato de etilo (2.0 ml), y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2.0 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y trietilamina (0.27 ml, 1.9 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó DMT-MM (167 mg, 0.61 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de etanol-hexano para dar el compuesto del título (75 mg, 28%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.49 - 2.01 (6H, m), 2.53 - 2.84 (6H, m), 3.44 - 3.56 (2H, m), 3.90 - 4.03 (3H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 642

Producción de 2-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato

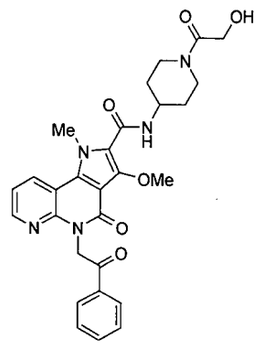


Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (119 mg, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 679 (170 mg, 0.30 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36-1.73 (2H, m), 1.84 - 2.15 (2H, m), 2.83 - 3.04 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.77 - 3.95 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.45 - 4.68 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.24 - 7.52 (3H, m), 7.58 - 7.70 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.00 (3H, br. s), 8.13 -8.23 (2H, m), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz).

Ejemplo 643

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxamida



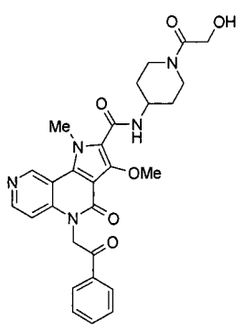
Del mismo modo que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (141 mg, 69%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 131 (150 mg, 0.38 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32-1.65 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.81-3.01 (1H, m), 3.04 - 3.22 (1H, m), 3.63 - 3.74 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04-4.16 (3H, m), 4.17- 4.28 (1H, m), 4.32

(3H, s), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 7.54 - 7.68 (2H, m), 7.69 - 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08-8.22 (2H, m), 8.44 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz), 8.73 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz).

Ejemplo 644

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxamida

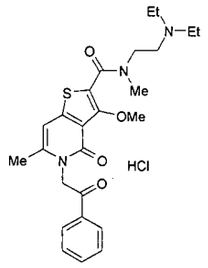


Del mismo modo que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (97 mg, 48%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 139 (150 mg, 0.38 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 -1.63 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.83 - 3.01 (1H, m), 3.05 - 3.22 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.01-4.17 (3H, m), 4.17- 4.28 (1H, m), 4.35 (3H, s), 4.50 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.95 (2H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.10 - 8.22 (2H, m), 8.48 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 9.51 (1H, s).

Ejemplo 645

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato

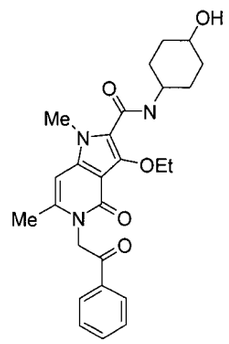


A una solución del compuesto del Ejemplo 146 (150 mg, 0.310 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (93.0 µl, 0.372 mmol). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y etanol (5 ml). Hexano (10 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (90.0 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 – 1.35 (9H, m), 2.30 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.00 - 3.40 (6H, m), 3.79 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.08 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.67 (2H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 7.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 10.03 (1H, s).

Ejemplo 646

Producción de 3-etoxi-N-(4-hidroxiciclohexil)-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (106 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (140 mg, 0.380 mmol) y 4-aminociclohexanol (53 mg, 0.456 mmol).

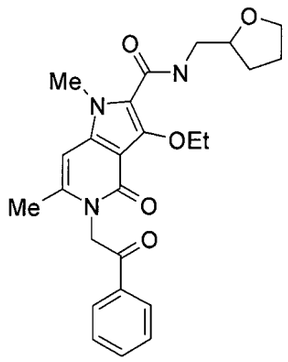
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19-1.35 (7 H, m), 1.86 (4 H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.27 (3 H, s), 3.45 (1 H, s amplio), 3.71 (1 H, s amplio), 3.86 (3 H, s), 4.33 (2 H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.56 (1 H, d, *J* =

603

4.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.38 - 7.67 (3 H, m), 7.72 (1 H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.10 (2 H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo 647

Producción de 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

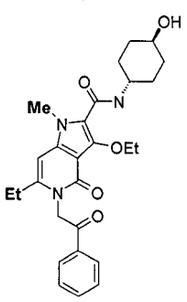


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (114 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (140 mg, 0.380 mmol) y 2-tetrahidrofurfurilamina (47 µl, 0.456 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 (3 H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.48-1.62 (1 H, m), 1.78-1.99 (3 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.41-3.52 (1 H, m), 3.60 - 3.71 (1 H, m), 3.75- 3.84 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.91-4.02 (2 H, m), 4.35 (2 H, t, *J* = 7.0 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.73 (1 H, m), 7.88 (1 H, s amplio), 8.11 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 648

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



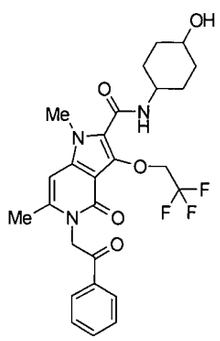
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

título (76 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 42 (77 mg, 0.20 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (28 mg, 0.24 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.22 - 1.36 (7 H, m), 1.75 - 1.96 (4 H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.44 (1 H, s amplio.), 3.71 (1 H, s amplio.), 3.89 (3 H, s), 4.32 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* =4.2 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.51 - 7.66 (3 H, m), 7.67 - 7.78 (1 H, m), 8.11 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 649

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxamida



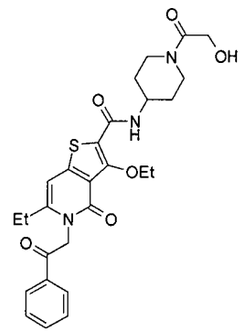
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (132 mg, 54%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (200 mg, 0.47 mmol) y 4-aminociclohexanol (82 mg, 0.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (4H, t, *J* = 9.6 Hz), 1.80 - 1.90 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.30 - 3.45 (1H, amplio), 3.60 - 3.80 (1H, amplio), 3.83 (3H, s), 4.57 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 5.06 (2H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.09 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 650

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-4-

oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



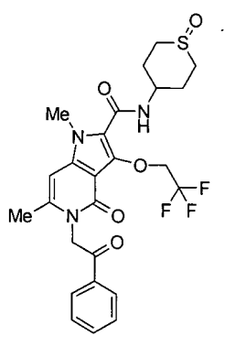
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (700 mg, 83%) se obtuvo como un polvo violeta a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 170 (900 mg, 2.25 mmol). *terc*-butil 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (125 mg, 15%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (550 mg, 1.4 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (361 mg, 1.8 mmol). 3-Etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (94 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido *terc*-butil 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (125 mg, 0.22 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 126. 2-[4-({[3-Etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg, 78%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del así obtenido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (90 mg, 0.18 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 127.

Una solución mixta de 2-[4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (90 mg, 0.18 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0.28 mmol) en THF (8 ml)-metanol (2 ml)-agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (64 mg, 69%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 9.9 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.84 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.10 (1H, t, J = 14.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.00 - 4.09 (3H, m), 4.28 (3H, q, J = 7.1 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.66 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.60 - 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 651

Producción de 1.6-dimetil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 571, 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-

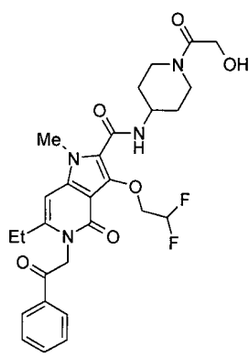
607

trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (200 mg, 0.47 mmol). El Compuesto del título (131 mg, 51%) se obtuvo como cristales blancos, a partir del así obtenido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida (150 mg) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 571.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.75 (1H, m), 1.83 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.06 – 2.29 (5H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 2.93 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.81 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.90 - 4.10 (1H, m), 5.00-5.13 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.61 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 652

Producción de 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (340 mg, 84%) se obtuvo as un sólido amorfo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 171 (300 mg, 0.72 mmol).

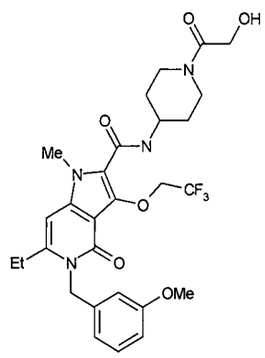
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.20 - 1.50 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.59 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.83 (1H, t, *J* = 12,2 Hz), 3.09 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.95 - 4.20 (3H, m), 4.26 (1H, d, *J* =

608

11.7 Hz), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.67 (2H, td, J = 16.1, 3.0 Hz), 5.23 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.33 (1H,tt, J = 54.2, 3.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 653

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



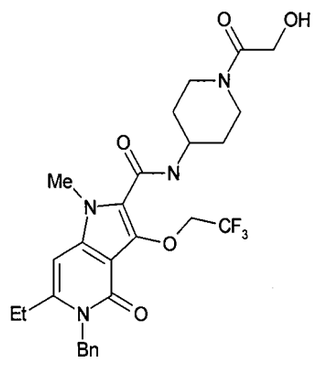
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 143 (200 mg, 0.456 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (115 mg, 0.593 mmol), HOBt (92.4 mg, 0.684 mmol), WSCD (131 mg, 0.684 mmol), trietilamina (0.126 ml, 0.912 mmol) y DMF (4.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (162 mg, 61%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.24 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.18 (1 H, m), 3.64 - 3.74 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.11 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s

amplio), 6.49 - 6.64 (3 H, m), 6.81 (1 H, dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 654

Producción de 5-bencil-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

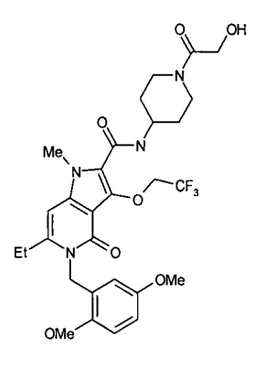


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (182 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 145 (180 mg, 0.441 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25 - 1.48 (2 H, m), 1.83 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.63 - 3.75 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.96 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.10 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.36 (2 H, s amplio), 6.52 (1 H, s), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 7.19 - 7.36 (3 H, m), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 655

Producción de 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

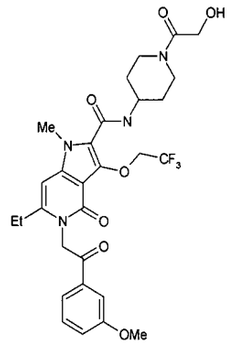


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (86.0 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 147 (82.7 mg, 0.177 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 - 1.48 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.03 - 3.16 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.64 - 3.74 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.08 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.21 (2 H, s amplio), 5.89 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.56 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo 656

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



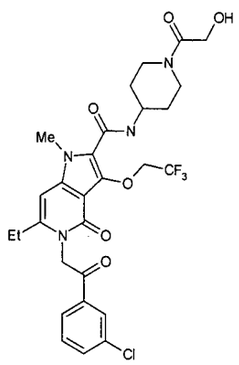
Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (65.1 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 151 (170 mg, 0.364 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.48 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.54 - 2.64 (2 H, m), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 3.62 - 3.74 (1 H, m), 3.82 - 3.90 (6 H, m), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.20 - 4.35 (1 H, m),

4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.05 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.26 - 7.35 (1 H, m), 7.36 - 7.62 (3 H, m), 7.69 - 7.76 (1 H, m).

Ejemplo 657

Producción de 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

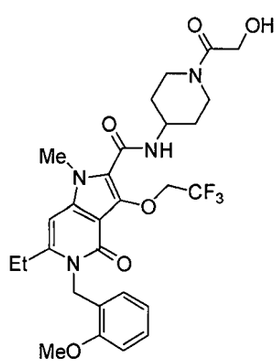


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 155 (192 mg, 0.408 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.15 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.05 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.50 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.61 - 7.69 (1 H, m), 7.77 - 7.84(1 H, m), 8.03 - 8.09 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz).

Ejemplo 658

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

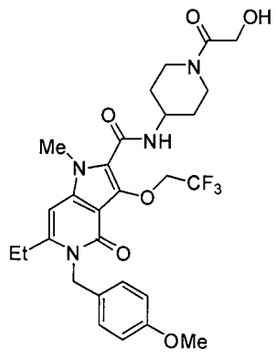


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (120 mg, 86%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 157 (104 mg, 0.237 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 - 1.49 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.77 - 2.91 (1 H, m), 3.00 - 3.19 (1 H, m), 3.56 - 3.77 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (3 H, m), 4.19 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.08 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.23 (2 H, s amplio), 6.32 - 6.40 (1 H, m), 6.56 (1 H, s), 6.76 - 6.85 (1 H, m), 7.01 - 7.09 (1 H, m), 7.17 - 7.28 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 659

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (147 mg, 71%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 159 (157 mg, 0.358 mmol).

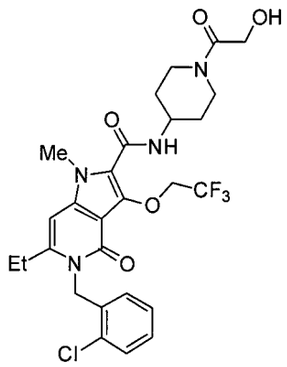
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 - 1.48 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (2 H, m), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.63 - 3.76 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.11 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.28 (2 H, s amplio), 6.50 (1 H, s), 6.83 - 6.90 (2 H, m), 6.96 - 7.05 (2 H, m),

613

7.52 (1 H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 660

Producción de 5-(2-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

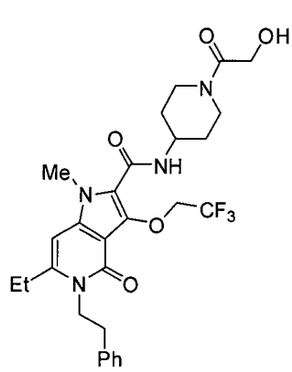


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (119 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 161 (138 mg, 0.312 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 - 1.47 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.61 - 3.76 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.19 - 4.33 (1 H, m), 4.46 - 4.56 (1 H, m), 5.06 (2 H, q, J = 9.4 Hz), 5.33 (2 H, s), 6.45 - 6.55 (1 H, m), 6.60 (1 H, s), 7.21 - 7.32 (2 H, m), 7.35 - 7.60 (2 H, m).

Ejemplo 661

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



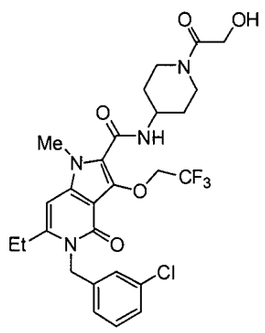
614

Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (123 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 165 (143 mg, 0.339 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.66 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.95 (3 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.75 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 3.95 - 4.35 (6 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.12 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 6.44 (1 H, s), 7.16 - 7.35 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 662

Producción de 5-(3-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (261 mg, 71%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 167 (281 mg, 0.635 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.76 - 2.92 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.64 - 3.76 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.95 - 4.15 (3 H, m), 4.19 - 4.36 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.09 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.35 (2 H, s amplio), 6. 55 (1 H, s), 6.95 - 7.03 (1 H, m), 7.07 - 7.15 (1 H, m), 7.25 - 7.30 (2 H, m), 7.55 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 663

615

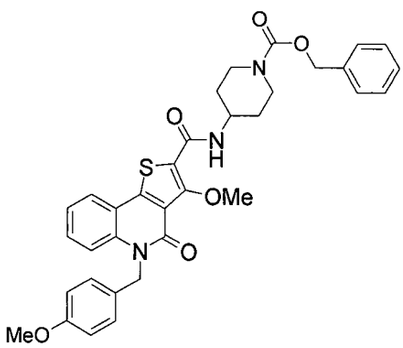
Producción de 5-(4-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 169 (188 mg, 0.425 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.00 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.76 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.21 - 4.34 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.09 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.33 (2 H, s amplio), 6. 53 (1 H, s), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 7.34 - 7.32 (2 H, m), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 664

Producción de Bencil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



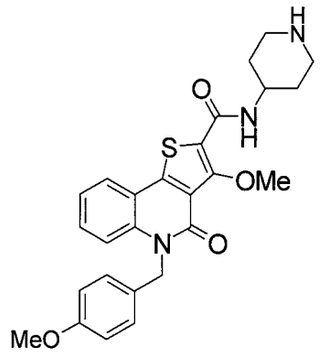
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3.07 g, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del

compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (2.5 g, 6.31 mmol) y bencilo 4-aminopiperidina-1-carboxilato clorhidrato (2.56 g, 9.46 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.64 (2H, m), 1.87 (2H, amplio d, J = 9.6 Hz), 2.90 - 3.10 (2H, amplio), 3.69 (3H, s), 4.00 (2H, d, J = 11,4 Hz), 4.09 (4H, s), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 - 7.30 (6H, m), 7.39 - 7.56 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Ejemplo 665

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



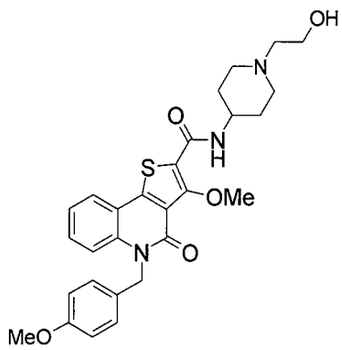
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 664 (300 mg, 0.49 mmol), 10% Pd-C (60 mg) y THF (20 ml)-metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (154 mg, 66%) como cristales amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 (2H, q, J = 11.0 Hz), 1.82 (2H, d, J = 9.6 Hz), 1.95 - 2.15 (1H, amplio), 2.56 (2H, t, J = 8.4 Hz), 2.93 (2H, d, J = 12.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.80 - 4.00 (1H, amplio), 4.10 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, J =

7.8 Hz).

Ejemplo 666

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

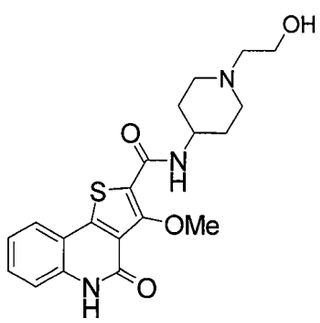


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (110 mg, 68%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 665 (150 mg, 0.31 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 - 1.74 (2H, m), 2.00 - 2.11 (2H, m), 2.36 (2H, t, *J* = 11.6 Hz), 2.58 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.84 (3H, s amplio), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.05 - 4.20 (1H, amplio), 4.20 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.83 (2H, dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 7.17 - 7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.31 - 7.36 (1H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.85 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz).

Ejemplo 667

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



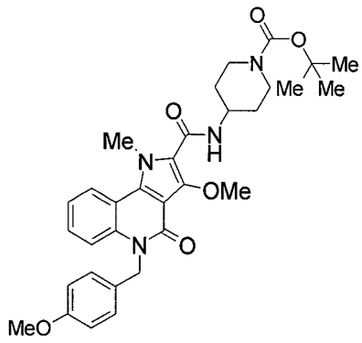
A una solución del compuesto del Ejemplo 666 (110 mg,

0.21 mmol), anisol (91 mg, 0.84 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.5 ml) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 8°C durante 1 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (60 mg, 71%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 - 1.76 (2H, m), 2.07 (2H, d, *J* = 14.4 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 10.1 Hz), 2.59 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.70 - 3.80 (2H, amplio), 4.00 - 4.15 (1H, m), 4.22 (3H, s), 6.76 - 6.85 (1H, m), 7.32 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.51 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 10.20 - 10.50 (1H, amplio).

Ejemplo 668

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



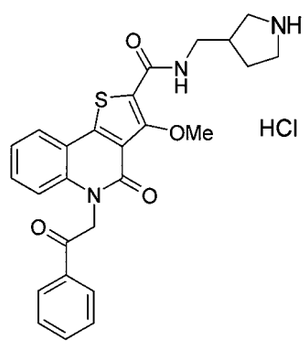
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3.45 g, 95%) se obtuvo como un sólido beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 107 (2.49 g, 6.35 mmol) y *terc*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (2.54 g, 12.69

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 – 1.49 (11H, m), 1.85 (2H, dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz), 2.89 - 2.96 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.96-4.09 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.40 -5.60 (2H, amplio), 6.83-6.88 (2H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.31 - 7.39 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 669

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, *terc*-butilo 3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato (530 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.27 mmol) y 3-(aminometil)-1-boc-pirrolidina (381 mg, 1.90 mmol).

Del mismo modo que en el Ejemplo 500, el compuesto del título (456 mg, 97%) se obtuvo como un polvo blanco a partir de *terc*-butil 3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato (530 mg, 0.92 mmol).

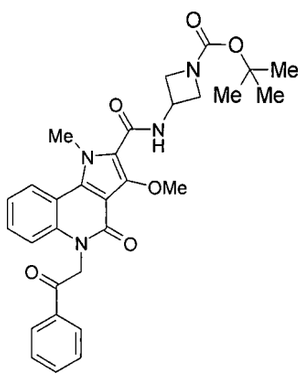
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.73 (1H, m), 1.90 - 2.10 (1H, m), 2.55 - 2.70 (1H, m), 2.85 - 3.00 (1H, amplio), 3.10 - 3.45 (5H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz),

620

7.39 - 7.67 (5H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8, Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.25 (1H, t, *J* =5.9 Hz), 9.04 (2H, s amplio).

Ejemplo 670

Producción de *terc*-butilo 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidine-1-carboxilato

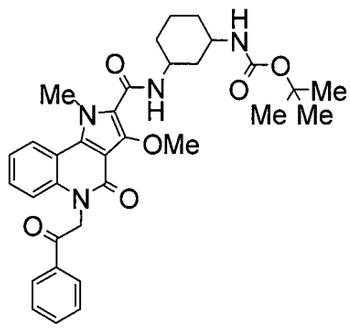


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (610 mg, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.27 mmol) y 3-amino-1-boc-azetidine (330 mg, 1.92 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (9H, m), 3.85 - 3.95 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 4.27 (3H, s), 4.62 - 4.74 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.31 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 671

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato

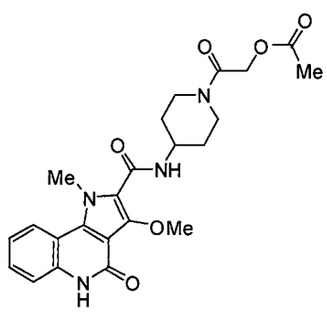


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (3-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.98-1,46 (13 H, m), 1.65 - 1.90 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 3.23 - 3.42 (1 H, m), 3.73-3.88 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 4.04 (1 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.35 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.76-6.94 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.22 (2 H, m), 8.31-8.42 (1 H, m).

Ejemplo 672

Producción de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo



El compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0.87 mmol), anisol (376 mg, 3.48 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (2 ml) se disolvieron en ácido trifluoroacético (9 ml), y la mezcla se agitó a 8°C durante 2 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y

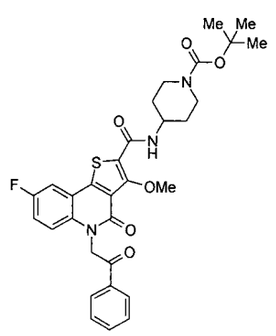
se extrajo con THF-acetato de etilo. El extracto se concentró para dar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (1.10 g) como un sólido beige.

A una solución de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (300 mg, 0.87 mmol) y trietilamina (88 mg, 0.87 mmol) en THF (30 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (119 mg, 0.87 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con dietil éter-hexano para dar el compuesto del título (221 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 3.19 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 3.70 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.02 - 4.19 (4H, m), 4.28 (3H, s), 7.22 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.93 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 11.34 (1H, s).

Ejemplo 673

Producción de *terc*-butil 4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



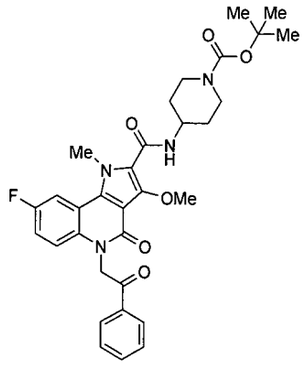
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

título (486 mg, 84%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 116 (400 mg, 0.97 mmol), y *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (234 mg, 1.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.53 (11H, m), 1.96 - 2.11 (2H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.95 - 4.08 (2H, m), 4.10 - 4.24 (4H, m), 5.85 (2H, s), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.62 (4H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 8.05 - 8.16 (2H, m).

Ejemplo 674

Producción de *terc*-butil 4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



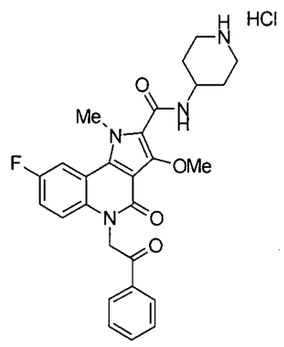
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2.5 g, 87%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 119 (2.0 g, 4.9 mmol), y *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (1.2 g, 5.9 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 -1.53 (11H, m), 1.89 - 2.13 (2H, m), 2.94 - 3.14 (2H, m), 3.89-4.07 (2H, m), 4.08 - 4.24 (4H, m), 4.46 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.93 - 7.04 (1H, m), 7.08 - 7.21 (1H, m), 7.38 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.75 (2H, m), 7.94 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz), 8.04-8.20 (2H, m).

Ejemplo 675

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, clorhidrato

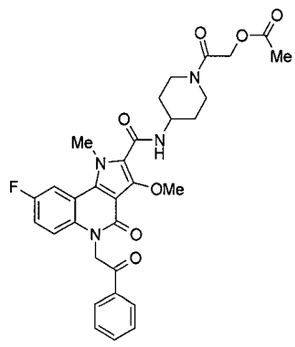


Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (1.6 g, 72%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 674 (2.5 g, 4.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.62 - 1.86 (2H, m), 1.96 - 2.13 (2H, m), 2.95 - 3.14 (2H, m), 3.21-3.47 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02 - 4.18 (1H, m), 4.27 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.23 - 7.51 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.84 (1H, m), 8.04-8.26 (4H, m), 8.64 (2H, s amplio).

Ejemplo 676

Producción de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (293 mg, 87%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0.57 mmol).

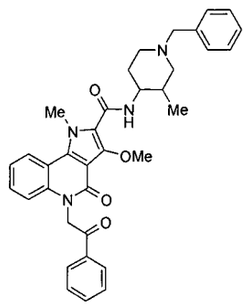
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80 - 2.96 (1H, m), 3.08-3,26 (1H, m), 3.65 - 3.78 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.22 (2H, m), 4.30 (3H,

625

s), 4.74-4.85 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.50 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.98-8.06 (1H, m), 8.07-8.21 (3H, m).

Ejemplo 677

Producción de N-(1-bencil-3-metilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



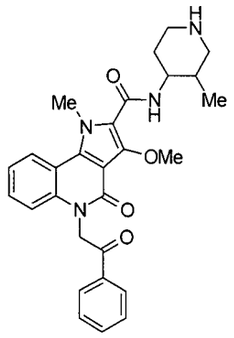
A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (227 mg, 1.1 mmol) y acetato de amonio (861 mg, 11 mmol) en metanol (9.0 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (750 mg, 3.5 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (396 mg, 1.0 mmol) y HOBt (151 mg, 1.1 mol) en DMF (7.0 ml) se agregó WSCD (215 mg, 1.1 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se pasó a través de un gel de aminosílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (373 mg, 64%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.83 - 1.01 (3H, m), 1.49 - 2.40 (5H, m), 2.56 - 2.89 (1H, m), 3.22-3.59 (3H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 4.07-4.20 (1H, m), 4.25 - 4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.16 - 7.32 (7H, m), 7.33 - 7.54 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.82 - 7.94 (1H, m), 8.10 - 8.23 (2H, m), 8.28-8.45 (1H, m).

Ejemplo 678

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 677 (373 mg, 0.65 mmol) en THF (40 ml) se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0.67 ml, 6.5 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregaron cloroformiato de 1-cloroetilo (0.67 ml, 6.5 mol) y diisopropiletilamina (0.30 ml, 3.2 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hrs y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de

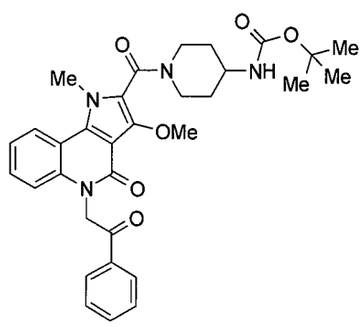
627

aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 10/90) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (90 mg, 29%) como un sólido marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.83-0.95 (3H, m), 1.21-2.35 (5H, m), 2.60 - 3.01 (3H, m), 3.94-4.08 (3H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.26-4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.22- 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.71-8.00 (2H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.32-8.45 (1H, m).

Ejemplo 679

Producción de *terc*-butilo (1-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato



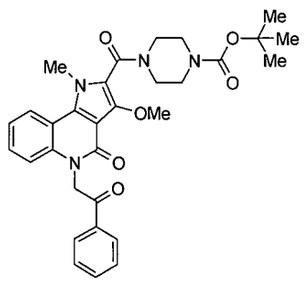
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (440 mg, 86%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (350 mg, 0.90 mmol), *terc*-butilo piperidin-4-ilcarbamato (198 mg, 0.99 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.51 (11H, m), 1.68-1.94 (2H, m), 2.91-3.07 (1H, m), 3.10 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.65 (1H, m), 3.67- 3.82 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.95- 4.06 (3H, m), 4.29 -4.48 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.24 - 7.51 (3H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.83 (1H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 680

628

Producción de *terc*-butil 4-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazina-1-carboxilato

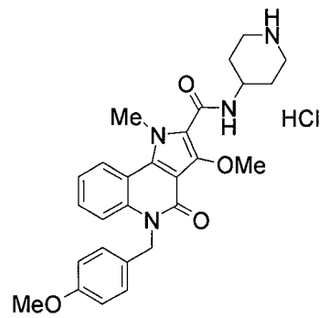


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (571 mg, cuant.) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.0 mmol), *terc*-butilo piperazina-1-carboxilato (210 mg, 1.1 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.43- 3.88 (8H, m), 4.05 (3H, s), 4.08 - 4.12 (3H, m), 5.89 (2H, s), 7.01 - 7.10 (1H, m), 7.20 - 7.31 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.50 - 7.59 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.20 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 681

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



A una solución del compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0.87 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. El precipitado se

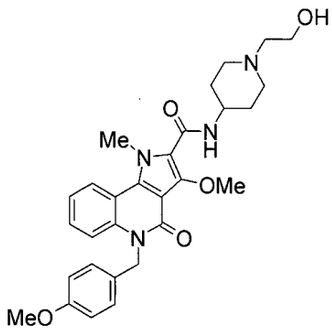
679

recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (440 mg, 99%) como un polvo rosa pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.78 (2H, q, *J* = 10.3 Hz), 2.05 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.06 (2H, t, *J* = 10.7 Hz), 3.26-3.33 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09-4.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 5.40 -5.60 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.25 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 8.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.60 - 8.90 (2H, amplio).

Ejemplo 682

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



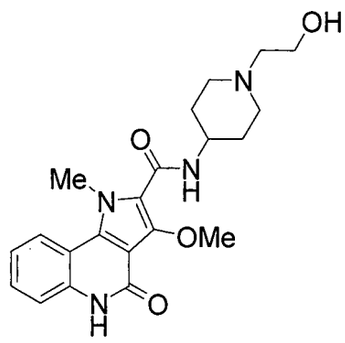
Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1.91 g, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2.50 g, 4.89 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 (2H, q, *J* = 9.9 Hz), 1.85 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 9.9 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.78 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 - 3.85 (1H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35 - 4.40 (1H, m), 5.40 -5.65 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 683

630

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

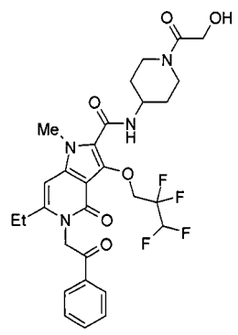


Del mismo modo que en el Ejemplo 672, el compuesto del título (457 mg, 33%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 682 (1.79 g, 3.45 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.83 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 10.4 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.65 - 2.85 (2H, m), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.75 - 3.90 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.84 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 11,33 (1H, s).

Ejemplo 684

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título(224 mg, 74%) se obtuvo como polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 175 (234 mg, 0.50 mmol).

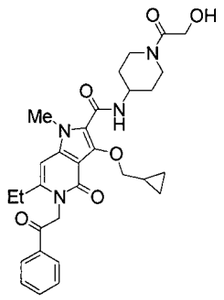
1H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.3 Hz),

631

1.24 - 1.48 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.58 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.70 - 2.89 (1H, m), 3.00 - 3.16 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 4.53 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.94 (2H, t, *J* = 14.7 Hz), 5.63 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.66 (1H, tt, *J* = 52.0, 5.2 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.57 - 7.66 (2H, m), 7.70 - 7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m).

Ejemplo 685

Producción de 3-(ciclopropilmethoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título(100 mg, 76%) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 177 (98 mg, 0.24 mmol).

1H-NMR (300MHz, DEMO-d_6) δ□ 0.19-0.27 (2H, m), 0.46-0.55 (2H, m), 1.06-1,20 (1H, m), 1.18 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.56 (2H, m), 1.84 - 2.00 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.77-2.94 (1H, m), 3.04 - 3.20 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96-4.13 (3H, m), 4.17 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.20 - 4.32 (1H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.66 (2H, m), 7.69 - 7.81 (2H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

Formulación Ejemplo 1

Un agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo puede producirse, por ejemplo, en base a la siguiente composición.

1. cápsula

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 25 40 mg

(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa microcristalina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg
1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y se granulan. A éstos se agrega el resto de (4) y la cantidad total se envasa en una cápsula de gelatina.

2. comprimido

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 25	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa microcristalina	3.5 mg
(5) estearato de magnesio	0.5 mg
1 comprimido	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. A éstos se agrega el resto de (4) y (5) y la mezcla se forma por compresión para dar a comprimido.

Formulación Ejemplo 2

El compuesto obtenido en el Ejemplo 25 (50 mg) se disuelve en el agua para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 ml), y el agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa se agrega hasta 100 ml. LA una solución se filtra en condiciones estériles, y se envasa 1 ml de la solución en un vial de inyección en condiciones estériles y se liofiliza y precinta.

Ejemplos Experimentales

Los métodos de operación genética descritos en los Ejemplos Experimentales que siguen, se basan en los métodos descritos en un libro (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spanillo Harbor Laboratory, 1989), y el protocolo anexo del reactivo.

Ejemplo Experimental 1. Construcción del plásmido

informante Gli

El plásmido informante Gli se construyó insertyo 8 x sitio de unión Gli y promotor δ-cristalino de pollo en el caudal ascendente de luc+ de pGL3 (Promega).

El promotor δ-cristalino se clonó por el método de PCR usando, como conjunto cebador, ADNs sintéticos

5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (*SEC* ID NO: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (*SEC* ID NO: 2)

preparados con referencia a la *sec*uencia base descrita en el No. de acceso al GenBank; X02187, y ADN de genoma de pollo como (Clontech) como patrón. La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo adjunto. El fragmento obtenido de 108 pb se digirió con las enzimas de restricción BglII y HindIII, y se insertó en el sitio BglII-HindIII de pGL3 para dar el plásmido pGL3/promotor δ-cry.

Como 8 x Gli-sitio de unión, una *sec*uencia que contiene ocho *sec*uencias de consenso unidas a Gli de 9 pb (GACCACCCA) descritas en Yoon et al., J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 3496-3501 (1998) se preparó a partir de ADN sintético. Es decir, dos ADNs sintéticos,

5'-
GGGGTACCGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACC
ACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAAGA
TCTTC-3' (*SEC* ID NO: 3)

5'-GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGG
GTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCGG
TACCCC-3' (*SEC* ID NO: 4)

se trataron por calor a 95°C durante 2 minutos, y se incubaron 37°C durante 1 hrs para templado para dar un ADN de

hebra doble de los dos ADNs sintéticos mencionados con anterioridad. El ADN de doble hebra obtenido se digirió con enzimas de restricción BglII y KpnI, y el fragmento de ADN obtenido se insertó en el sitio BglII-KpnI del promotor pGL3/δ-cry para construir el plásmido promotor pGL3/δ-cry, 8 x sitio de unión Gli, es decir, plásmido informante Gli.

Ejemplo Experimental 2. Construcción del plásmido para la expresión de fragmento terminal Shh-N de ratones

Como material para la construcción del plásmido para la expresión del fragmento terminal Shh-N, primero se clonó ADNc de Shh de ratones.

El ADN Shh de los se clonó por el método de PCR en Canasta usando ADNc de feto de ratones de 11 días (Clontech) como patrón. La *sec*uencia cebadora se preparó con referencia a la *sec*uencia base descrita en el No. de Acceso al GenBank; NM_009170.

Como el conjunto de cebador para la 1° PCR, se usaron

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (*SEC* ID NO: 5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (*SEC* ID NO: 6),

y como el conjunto de cebador para la 2° PCR, se usaron

5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (*SEC* ID NO: 7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (*SEC* ID NO: 8)

La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo anexo. El producto de PCR resultante se clonó por pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y la *sec*uencia base insertada se confirmó.

Usando la *sec*uencia de ADNc Shh de ratones obtenida como se mencionó con anterioridad como patrón, se agregó una *sec*uencia de ADNc parcial la cual se agregó el codón de

interrupción (TGA) en el extremo terminal 3' de la *sec*uencia de ADNc que codifica la 1ra. a 198va. *sec*uencia de aminoácidos de Shh de ratones obtenida por el método de PCR. Como el conjunto cebador, se usaron

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (*SEC* ID NO: 9)

5'-TCAGCCGCCGGATTTGGCCG-3' (*SEC* ID NO: 10)

La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo anexo. El producto de PCR obtenido se clonó por pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y la *sec*uencia de base insertada se confirmó.

Del modo descrito anteriormente, se construyó un plásmido para la expresión de fragmento terminal Shh-N de ratones, pcDNA3.1/EMhh-N.

Ejemplo Experimental 3. Producción de fragmento de extremo Shh-N de ratones tipo recombinante

Se cultivaron células HEK293 en medio D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bovino en un recipiente de 10 cm y se introdujo pcDNA3.1/EMhh-N en las células usando FuGENE6 (Roche Applied Science). De ahí en adelante, las células HEK293 se cultivaron en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C durante 24 horas, y el medio se cambió con medio D-MEM (Invitrogen) que contenía 2% suero de feto de bovino. Luego de cultivar durante 48 hrs, se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía fragmento de extremo Shh-N de ratones de tipo recombinante por filtración usando un filtro (0.22 μM).

Ejemplo Experimental 4. Introducción del plásmido para el plásmido informante y de expresión Gli-1 en células NIH-3T3 y producción de células de expresión

Usando D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bocino, el plásmido de expresión pcDNA3.1 y el plásmido

informante Gli (promotor pGL3/δ-cry, 8 x sitio de unión Gli) producido por el método del Ejemplo Experimental 1 se introdujeron en células NIH-3T3 cultivadas en un recipiente de 10 cm con el uso de FuGENE6 (Roche Applied Science).

Luego de cultivar durante 24 hrs, las células se recuperaron, se suspendieron en medio D-MEM que contenía 10% suero de feto de bovino y suplementado con Geneticin (Life Technologies Oriental, Inc.) hasta una concentración final de 500 μg/ml, diluido a 104 células/ml, se colocaron en placas en una placa de 96 pocillos, y se cultivaron en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C para dar la línea celular transformada resistente a Geneticin.

La línea celular transformada obtenida se cultivó en una placa de 96 pocillos, el fragmento terminal Shh-N de ratones obtenido en el Ejemplo Experimental 3 se agregó, y se seleccionó la célula informante NIH-3T3/Gli, que es una línea celular capaz de inducción de expresión de luciferasa.

Ejemplo Experimental 5. Evaluación del compuesto

Las células informantes NIH-3T3/Gli cultivadas en D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bovino se colocaron en una placa blanca de 96 pocillos a 1x104 células/pocillo, y se cultivaron hasta la mañana siguiente en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C. Se eliminó el medio, un Compuesto (50 μl) y sobrenadante de cultivo del fragmento de extremo Shh-N de ratones que expresa HEK293 (medio D-MEM que contiene 2% suero de feto de bovino, 50 μl) se agregaron, y las células se cultivaron durante 48 hrs en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C. Se agregó Bright-Glo (Promega, 50 μl), y la mezcla se agitó, luego de lo cual se midió la actividad de luciferasa por EnVision (PerkinElmer). Se calculó el índice de inhibición en base a la actividad de

luciferasa del control sin el agregado del compuesto como 100. Los resultados se muestran en las Tablas que siguen. La concentración del compuesto y el índice de inhibición se analizaron por PRISM3.00 (software de GraphPad), en base lo cual se calculó el valor IC50 (concentración de compuesto necesaria para lograr el 50% de valor máximo de índice de inhibición) del compuesto.

Los valores de IC50 de los compuestos de Ejemplos 2, 3. 9, 13, 16, 17, 22, 27, 32, 41, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 69, 71, 73, 74, 79, 92, 102, 109 y 115 no fueron de más de 1 μM.

Tabla 3

Ejemplo	Índice de inhibición (%) a 1 μM
2	100
3	100
9	100
13	100
16	100
17	99
22	91
27	100
32	95
41	100
43	100
45	100
48	10
50	100
51	100
52	95
53	95
56	100
69	100
71	100
73	100
74	100
79	100
92	100
102	80

Ejemplo	Índice de inhibición (%) a 1 μM
109	100
115	100
118	100
124	100
131	100
132	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139-1)	100
140	100
141	100
142	100
143 - 1)	100
510	100
517	100
522	100
562	100
563	100
583	100
584	100
643	100
644	100
650	100
654	100
656	100
657	100
658	100
660	100
661	100

Ejemplo Experimental 6. Análisis anti-tumor *in vivo*

De acuerdo con la descripción de Sasaki, K. et al., (2006) Cáncer Res. 66: 4215 - 4222, se evaluó un efecto anti tumoral de un compuesto usando un modelo de trasplantación alogénica de meduloblastoma de ratones. Para ser precisos, se adquirieron ratones mutantes con el gen Patched 1 (nombre de la especie: Ptch1tm1Mps/J) de The Jackson Laboratory y se adquirieron ratones mutantes con gen p53 (nombre de la especie: P53N4-M,

Nomenclatura: B6.129 -Trp53tm/BrdN4) de Taconic, y un fenotipo de ratones de Patched 1(+/-), p53(-/-) se preparó por apareamiento. El tejido tumoral de meduloblastoma ocurrió espontáneamente en el cerebelo de ratones con Patched 1(+/-), de seis a nueve semanas de vida, p53(-/-) y se trasplantó en forma subcutánea en ratones lampiños (nombre de la especie: CAnN.Cg-Foxn1<nu>/CrlCrlj).

El análisis anti-tumoral se realizó usando un tumor que se pasó por trasplante subcutáneo. Se aisló una masa tumoral por un separador de cepas celulares 40 μm (BD Biosciences, Cat. No. 352340), se preparó una suspensión tumoral con medio de Leibovitz L-15 (GIBCO, Cat. No. 11415 - 114) en una cantidad del doble con relación al peso de la masa tumoral, se mezcló con una cantidad equivalente de matrigel (BD Biosciences, Cat. No. 356237), y se trasplantó por vía subcutánea a los ratones a 100 μl por sitio de trasplante. El diámetro del tumor luego del trasplante se midió y, cuando el tamaño del tumor alcanzó 150 - 250 mm3, se inició la prueba anti-tumoral usando 5 ratones por grupo.

El compuesto de prueba se preparó para lograr una dosis de 6.25 mg/kg con una suspensión al 0.5 % de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Cat. No. SM-100), y por vía oral administrado dos veces al día durante 2 semanas. El tamaño del tumor se calculó en base al diámetro más grande y el diámetro más corto del tumor medido con un calibre electrónico de vernier. Luego del inicio de la prueba, el tamaño del tumor se midió cada 2 ó 3 días y se calculó el índice de crecimiento. Se confirmó un efecto inhibidor del crecimiento de tumor del 95% o superior en cada grupo de administración del compuesto. El índice de crecimiento del tamaño del tumor por cada compuesto experimental al final de la prueba se muestra en la siguiente

640

Tabla.

El índice de crecimiento del tumor y los resultados de un análisis de diferencia significativa por la administración de cada compuesto experimental se muestran en la Tabla. El índice de crecimiento del tamaño del tumor (T/C) se calculó de acuerdo con:

índice de crecimiento (T/C) = ((tamaño del tumor del grupo de administración del compuesto al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo de administración del compuesto al inicio de la administración))/((tamaño del tumor del grupo de control al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo de control al inicio de la administración))X100.

Tabla 4

Ejemplo	T/C (%)	Valor P (Prueba de Dunnett)
79	0.8	≤0.001
124	2.0	≤0.001
139-1)	0.4	≤0.001
140	5.3	≤0.001
143 - 1)	0.0	≤0.001

Los resultados antes mencionados confirman que el compuesto de la presente invención muestra un efecto anti-tumoral.

Aplicabilidad en la Industria

Dado que el compuesto de la presente invención muestra una acción superior como inhibidor de Smo, puede proporcionarse un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con Smo (por ejemplo, cáncer etc.). Además, dado que el compuesto de la presente invención también es superior en la expresión de eficacia, la farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, es útil como un agente farmacéutico.

641

Esta solicitud se basa en las solicitudes Nos. 2008-045134 y 2008 - 256755 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan aquí a modo de referencia.

642

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. 3-Etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida ó una sal del mismo.

2. N-[1-(Hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida ó una sal del mismo.

3. 6-Etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida ó una sal del mismo.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **10.117.653** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-004099 **Fecha :** 2013/01/16

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000.
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

DGA\NCA\WPC14656\ID-234835

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.117.653**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 19677 notificado por fijación en lista del 30 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 23 de septiembre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 26 de febrero y 01 de octubre de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.117.653**.

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE SMO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un derivado heterocíclico fusionado y su uso de lo mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una fuerte actividad de inhibición de Smo y es útil para la profilaxis o el tratamiento de cáncer y similares, y su uso de lo mismo.

Antecedentes de la Invención

El estudio de la morfogénesis durante la etapa de desarrollo se ha basado en la selección sistemática de variante usando Drosófila. El gen Hedgehog (hh) se encontró como uno de los genes que producen anormalidad morfológica del embrión de Drosófila debido a su mutación de lo mismo. El producto génico Hedgehog (Hh) es una proteína *sec*retoria, que se produce como un precursor de aproximadamente 45 kDa y luego se divide, debido a su autolisis, en un dominio lateral N-terminal de 20 kDa, que es un principio activo principal y un dominio lateral C-terminal de 25 kDa. El dominio lateral N-terminal de 20 kDa, que es un principio activo principal, se modifica mediante de ácidos grasos en la N-terminal y el colesterol en la C-terminal de la misma. El sistema de transducción de señal de Hedgehog se forma a través del grupo de proteínas descrito con anterioridad. El receptor Hh tiene Parche (Patched (Ptch)), que es una proteína del tipo de doce transmembranas. Ptch actúa sobre Smoothened (Smo), que es una proteína del tipo de siete transmembranas, y suprime la función de Smo en ausencia de Hh. Cuando Hh se une al receptor Ptch, la supresión de Smo se libera y se activa Smo. La señal producida por la activación de Smo activa el factor de transcripción Ci, que regula la expresión del grupo génico involucrado en la morfogénesis (documento no patente 1).

647

Una vía correspondiente al sistema de transducción de señal Drosófila Hedgehog se ha confirmado también en mamíferos. En el humano, por ejemplo, se conocen tres tipos de productos génicos, hedgehog sónico (Shh), hedgehog hindú (Ihh) y hedgehog del desierto (Dhh), que corresponden a Drosófila Hh, y sufren modificación post-traducción como en Drosófila Hh (documento no patente 2). En el Shh humano, se divide un principio activo de 19 kDa a partir de una proteína precursora de 45 kDa por autolisis y se añaden ácido graso y colesterol a la N-terminal y C-terminal, respectivamente (documento no patente 3). Tal modificación se considera esencial para el mantenimiento de la actividad de Shh y, por ejemplo, se logró una actividad 40 veces potenciada por la incorporación de ácido palmítico a Shh humano recombinante de Escherichia coli libre de modificación N-terminal con ácido graso, y se logró una actividad potenciada 160 veces a través del agregado de ácido mirístico a este (documento no patente 4). Por otro lado, como un gen humano correspondiente a Drosófila Smo, se conoce el Smo humano, y como un gen humano que corresponde a Drosófila Ptch, se conocen 2 tipos de Ptch1 y Ptch2. Además, se considera que un factor de transcripción correspondiente a Drosófila Ci es Gli en los humanos, y se conocen 3 tipos de Gli1, Gli2 y Gli3 (documento no patente 5). Shh/Ihh/Dhh se unen cada uno a Ptch1 y activan Smo inhibiendo el enlace entre Ptch1 y Smo. Shh/Ihh/Dhh también se unen a Ptch2, Hip1, Gas1 y Cdo/boc, además de Ptch1, y regulan la activación de Smo. Una señal de transducción de Smo induce la localización nuclear de Gli1 y Gli2, y activa la transcripción de Gli1 (documento no patente 6).

La señal de Hedgehog está involucrada en la morfogénesis en las etapas del desarrollo también en los mamíferos. En el humano, por ejemplo, los pacientes con Holoprosencefalia, que es

una anormalidad congénita del desarrollo, mostraron mutación en Shh (documento no patente 7). Más aun, se confirmó que un compuesto natural Ciclopamina derivado del eléboro blanco conocido como un compuesto que induce Ciclopia en las ovejas (documento no patente 8) inhibe Smo como su mecanismo de acción de lo mismo (documento no patente 9). Además, se preparó un ratón con knock-out de Shh, y se encontró que su fenotipo incluye Ciclopia, malformación de extremidades (documento no patente 10), y malformación de la placa neural (documento no patente 11).

La señal de Hedgehog es en forma inherente una señal de desarrollo, que se promueve en tejidos tumorales y funciona como una señal de supervivencia y crecimiento de células cancerosas. Se considera que la señal de Hedgehog funciona para el crecimiento y supervivencia de células cancerosas en un modo autócrino, o funcionan entre las células cancerosas y células intersticiales cancerosas en un modo parácrino, en tejidos tumorales (documento no patente 12). En un modo autócrino, funciona para el crecimiento y mantenimiento de células cancerosas, a través de la activación por Gli-1, por medio de un control del ciclo celular anormal debido al aumento de la expresión de Ciclina D y reducción de la expresión de p21, la promoción de la señal de proliferación por activación de la vía de EGFR y similares. Por otro lado, en un modo parácrino, dado que Shh expresado en células cancerosas actúan sobre Smo en las células intersticiales cancerosas, factores de crecimiento tales como la insulina-como factor de crecimiento factor-1, el crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y similares se transmiten intersticial de las células cancerosas a las células cancerosas, y la función para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas.

649

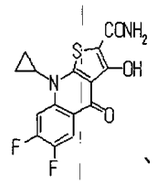
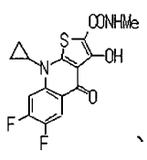
También se considera que la promoción de VEGF, la vía de PDGF y similares por Gli-1 promueve la angiogénesis tumoral (documento no patente 13). Respecto del mecanismo de promoción de la señal de Hedgehog, un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a la mutación de Ptch1 y un cáncer que se promueve por sobre-expresión de Shh, que es uno de los ligandos, se han informado (documento no patente 14). Como cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve debido a mutación, se conocen el cáncer de células basales y meduloblastoma, y la mutación de Ptch1 observada en estos cánceres activa la señal de Hedgehog en un modo independiente del ligando (documento no patente 15). Como un cáncer en el cual la señal de Hedgehog se promueve por sobre-expresión de Shh, se han informado el cáncer pancreático (documento no patente 16) y similares. En un ratón transgénico en el cual Shh se expresa en forma forzada en el páncreas, la señal de Hedgehog se sugiere como involucrada no sólo en el crecimiento y mantenimiento del cáncer, sino también en el proceso carcinogénico, dado que se encontró una lesión símilar PanIN en las etapas iniciales del progreso del cáncer en el páncreas (documento no patente 17). Además, la señal de Hedgehog se considera que funciona para el crecimiento y la supervivencia de células madre con cáncer, y cumple una función importante en la metástasis o recurrencia post-operatoria de tumores y similares (documento no patente 18).

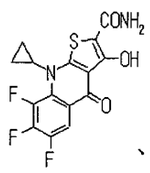
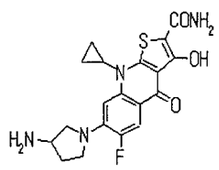
Como inhibidor de la señal de Hedgehog, se conocen los siguientes. Ciclopamina, que es un compuesto inhibidor de Smo natural, se ha informado y muestra un efecto supresor del crecimiento de tumores en glioma (documento no patente 19) y similares. Como compuesto sintético de bajo peso molecular que inhibe Smo, se han informado CUR-61414 (documento no patente

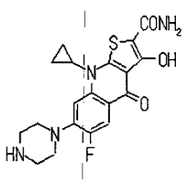
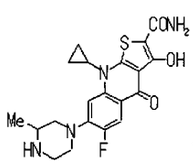
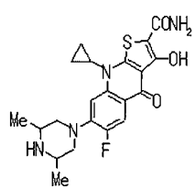
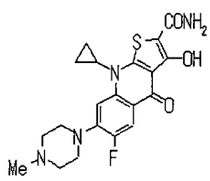
650

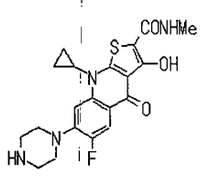
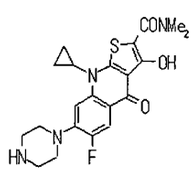
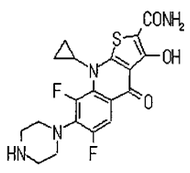
20) y SANT-1, 2, 3, 4 (documento no patente 21). Con respecto al anticuerpo inhibidor de señal de Hedgehog se ha informado que la administración de un anticuerpo anti-Shh para el ratón lampiño con cáncer trasplantado con la línea celular de cáncer colorrectal HT-29 produjo regresión del cáncer (documento de patente 1).

Como compuesto similar al compuesto descrito en la presente especificación, el documento de patente 2 describe los siguientes compuestos que tienen actividad antibacteriana.

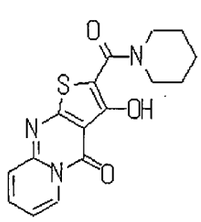
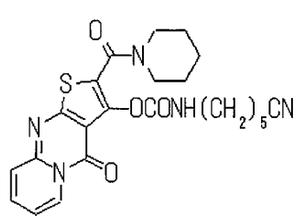

、

、

、

、



、

、

、



、

、


Como un compuesto que tiene actividad antibacteriana, el documento de patente 3 describe los siguientes compuestos.


、


documento de patente 1: WO2004/020599

documento de patente 2: JP-A-3-223289

documento de patente 3: WO93/13664

documento no patente 1: Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 12, páginas 503-511 (2002)

documento no patente 2: Cell, vol. 103, páginas 371-374 (2000)

documento no patente 3: J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 14037-14045 (1998)

documento no patente 4: Biochemistry, vol. 40, páginas 4359-4371 (2001)

documento no patente 5: Nature Rev. Cancer, vol. 2, páginas 361-372 (2002)

documento no patente 6: Curr. Opin. Cell Biol., vol. 19, páginas 159-165 (2007)

documento no patente 7: Nat. Genet., vol. 14, páginas 357-360 (1996)

documento no patente 8: Am. J. Vet. Res., vol. 24, páginas 1164-1175 (1963)

documento no patente 9: Development, vol. 125, páginas 3553-3562 (1998)

documento no patente 10: Nature, vol. 383, páginas 407-413 (1996)

documento no patente 11: Cell, vol. 111, páginas 63-75 (2002)

documento no patente 12: Nat. Rev. Drug Discov., vol. 5, páginas 1026-1033 (2006)

documento no patente 13: Clin Cancer Res., vol. 12, páginas 5924-5928 (2006)

documento no patente 14: Nature Rev. Cancer, vol. 3, páginas 903-911 (2003)

documento no patente 15: Am. J. Med. Gen., vol. 123A, páginas 5-28 (2003)

documento no patente 16: Nature, vol. 425, páginas 846-851 (2003)

documento no patente 17: Nature, vol. 425, páginas 851-856 (2003)

documento no patente 18: Trends Cell Biol., vol. 17, páginas

652

438-227 (2007)

documento no patente 19: Development, vol. 128, páginas 5201-5212 (2001)

documento no patente 20: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 100, páginas 4616-4621 (2003)

documento no patente 21: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 99, páginas 14071-14076 (2002)

Descripción de la invención

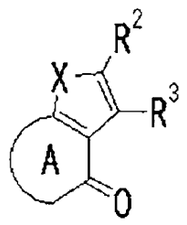
Problemas que se resolverán mediante la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Smo superior, baja toxicidad y es suficientemente satisfactorio como un producto farmacéutico.

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento para resolver los problemas mencionados con anterioridad y encontraron que un compuesto representado por la siguiente fórmula y una sal de lo mismo de lo mismo tiene actividad inhibidora de Smo superior, que produjo la compleción de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula



(I)

en donde

el anillo A es un anillo que tiene de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituidos, donde opcionalmente sustituidos están enlazados entre sí para formar un anillo;

X es O, S o NR^1 (R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo

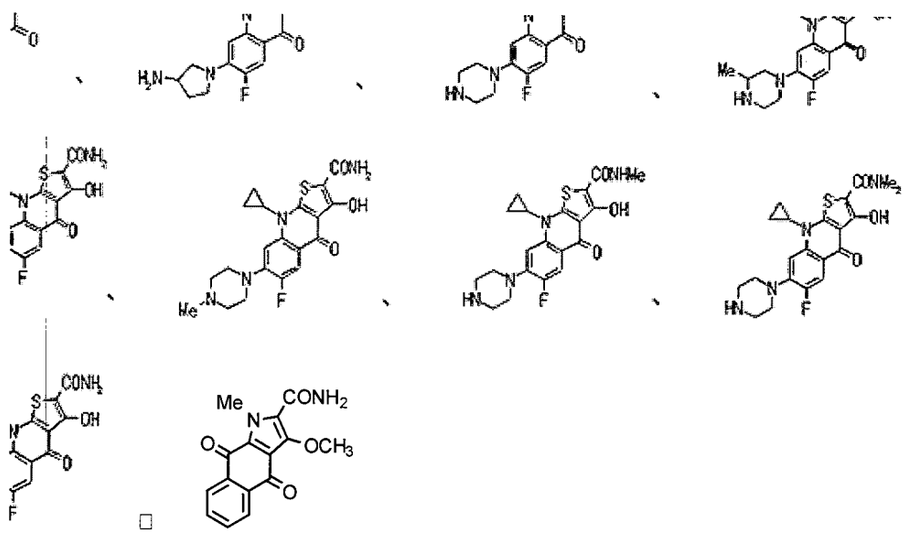
653

hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido);

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido; y

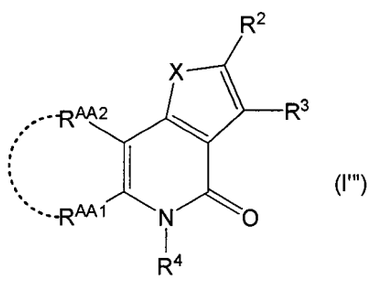
R^3 es hidroxi que esta opcionalmente sustituido,

excepto los siguientes compuestos;



(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I)) o una sal de lo mismo de lo mismo.

[2] El compuesto del punto antes mencionado [1], que está representado por la fórmula



(I''')

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

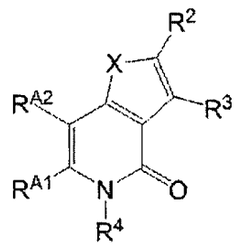
R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo

de hidrógeno o un sustituyente, o R^{AA1} y R^{AA2} están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I"')).

[3] El compuesto del punto antes mencionado [2], el cual es representado por la fórmula



(I")

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I")).

[4] El compuesto del punto antes mencionado [3], en donde X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

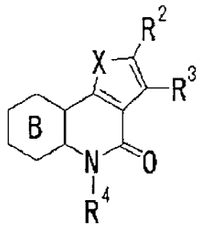
R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido,

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido.

[5] El compuesto del punto antes mencionado [1], que está representado por la fórmula



(I')

en donde

X, R^2 y R^3 son como se definen en el punto antes mencionado [1],

el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido

(en ocasiones de aquí en adelante abreviado como compuesto (I')).

[6] El compuesto del punto antes mencionado [5], en donde el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido,

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido.

[7] N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[8] N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

656

carboxamida o una sal de lo mismo.

[9] 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[10] N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[11] 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida o una sal de lo mismo.

[12] Un profármaco del compuesto del punto antes mencionado [1].

[13] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos.

[14] El agente farmacéutico del punto antes mencionado [13], que es un inhibidor de Smo.

[15] El agente farmacéutico del punto antes mencionado [13], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

[16] Un método de inhibición de Smo en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para el mamífero.

[17] Un método para prevenir o tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para el mamífero.

[18] El uso del compuesto del punto antes mencionado [1] o uno de sus profármacos para la producción de un inhibidor de Smo.

[19] El uso del compuesto del punto antes mencionado [1] o

uno de sus profármacos para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

En la presente especificación, el compuesto (I) comprende el compuesto (I'), el compuesto (I") y el compuesto (I"').

(Efecto de la invención)

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción inhibidora de Smo, puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, un inhibidor del crecimiento del cáncer y un agente supresor de metástasis del cáncer.

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica en detalle con lo siguiente.

En el compuesto (I), X es O, S o NR^1 (R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido).

Ejemplos del "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen alquilo que esta opcionalmente sustituido, alquenilo que esta opcionalmente sustituido, alquinilo que esta opcionalmente sustituido, cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido, arilo que esta opcionalmente sustituido y similares.

Ejemplos de "alquilo" del antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir siguiente "grupo constituyente A" y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles:

(grupo sustituyente A)

(1) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, cloro, e bromo, átomo de yodo),

(2) ciano,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo),

(2') amino,

(3') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino),

(4') hidroxi,

(5') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi), y

(6') grupo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilo, benzodioxolilo),

(4) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, vinilo, alilo),

(5) alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propargilo),

(6) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(7) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(b) hidroxi,

659

(c) ciano,

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1') hidroxi,

(2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino),

(5') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(6') alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(9) arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, naftoilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(10) carbamoilo,

(11) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(12) di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),

660

(13) arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),

(14) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, 4-tiomorfolinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo),

(15) carboxilo,

(16) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo),

(17) ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(18) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(19) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino),

(20) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(21) alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(22) di-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, di-(acetil)amino, di-(etilcarbonil)amino, di-(propilcarbonil)amino),

(23) alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),

(24) N-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino, N-acetil-N-etilamino),

(25) ureido,

(26) alquilo-ureido de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilureido, etilureido),

(27) hidroxi,

(28) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(29) ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(30) grupo heterocíclico (por ejemplo, grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros tales como 1-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-thiazolilo, 4-pirimidinilo y similares; grupo heterocíclico no aromático de 3 u 8 miembros tales como 3-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo y similares; un grupo obtenido por fusión de grupo heterocíclico no aromático tales como 1,3-benzodioxol-5-ilo y similares y un anillo de

662

benceno) que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), y

(b) hidroxi,

(2') hidroxi,

(3') oxo,

(4') ciano,

(5') carbamoilo,

(6') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(7') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(8') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(9') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(31) oxo,

663

(32) tioxo,

(33) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(34) heterociclil-carbonil (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo).

Ejemplos de "alquenilo" del antes mencionado "alquenilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, vinilo, alilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente del antes mencionado "alquenilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Ejemplos de "alquinilo" del antes mencionado "alquinilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propargilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "alquinilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Ejemplos de "cicloalquilo" del antes mencionado "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes

pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Más aun, el "cicloalquilo que esta opcionalmente sustituido" puede ser un grupo obtenido por fusión de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y un anillo de benceno (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo).

Ejemplos de "arilo" del antes mencionado "arilo que esta opcionalmente sustituido" incluyen arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo) y similares.

Ejemplos del sustituyente que el antes mencionado "arilo que esta opcionalmente sustituido" pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado (excepto oxo y tioxo),

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de el grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

X es preferiblemente O, S o $NR^{1'}$ ($R^{1'}$ es alquilo que esta opcionalmente sustituido), y particularmente preferiblemente O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente, N(metilo)).

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido. Ejemplos de "carbamoilo que esta opcionalmente sustituido" para R^2 incluyen

(1) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido",

(2) carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido

y similares.

Ejemplos del antes mencionado "grupo hidrocarburo que

esta opcionalmente sustituido" incluyen aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1.

Ejemplos del "grupo heterocíclico" del antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido", y el "grupo heterocíclico" mencionado como ejemplo del sustituyente que el antes mencionado "alquilo que esta opcionalmente sustituido" puede tener y similares incluyen grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (grupo heterocíclico alifático), cada uno contiene, como átomo constituyente del sistema anular (átomo del anillo), se usan 1 a 3 clases (preferiblemente 1 ó 2 clases) de por lo menos uno (preferiblemente 1 a 4, con mayor preferencia 1 ó 2) heteroátomos seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de azufre (el átomo de azufre puede oxidarse) y átomo de nitrógeno, y un grupo que tiene un enlace en el átomo de carbono y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen

(1) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y

(2) grupo heterocíclico aromático policíclico condensado de 8 a 12 miembros tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo,

carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo y similares,

y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen

(1) grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (preferiblemente saturado) (grupo heterocíclico alifático) tales como oxiranilo, azepanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares,

(2) grupo heterocíclico no aromático en donde el enlace doble en el antes mencionado grupo heterocíclico aromático monocíclico o grupo heterocíclico policíclico condensado aromático está parcial o totalmente saturado, tales como 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y similares, y

(3) un grupo en donde el grupo heterocíclico no aromático tales como benzodioxolilo y similares y el anillo de benceno están saturados y similares.

Ejemplos del "sustituyente" del antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido" incluyen

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes

mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Como carbamoilo cíclico del "carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido", se usa carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros, y ejemplos de éstos incluyen pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, tiomorfolin-4-ilcarbonilo, homopiperazin-1-ilcarbonil y similares.

Ejemplos del "sustituyente" del "carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido" incluyen el grupo sustituyente A antes mencionado y similares, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Además, los sustituyentes del carbamoilo cíclico que esta opcionalmente sustituido pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros. En otras palabras, el anillo de 5 a 7 miembros y carbamoilo cíclico pueden formar un sistema anular fusionado. El sistema anular fusionado incluye un sistema anular fusionado espiro.

Ejemplos de anillo de 5 a 7 miembros incluyen

(1) anillo homocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) heterociclo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, piran, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxol). Entre estos, se prefieren anillo ciclohexano, anillo de benceno y anillo de 1,3-dioxol.

Como R^2,

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

668

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 ó 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(7') hidroxi,

(8') di-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-carbamoilo,

(9') de 5 a 7 miembros carbamoilo cíclico,

(10') grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono e hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) alcoxi de 1 a 6

átomos de carbono,

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de hidroxi y alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y

(4) grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 a 4 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene

opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

671

(9') heterociclil-carbonilo, y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de

(a) grupo heterocíclico,

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino,

(4) grupo heterocíclico,

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y

(7) oxo, o

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de 5 a 7 miembros

son los preferidos.

672

R^3 es hidroxi que esta opcionalmente sustituido. Como el "sustituyente" del "hidroxi que esta opcionalmente sustituido" para R^3, el antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1, el antes mencionado "grupo heterocíclico que esta opcionalmente sustituido" y similares pueden mencionarse.

Como R^3, hidroxi que tiene opcionalmente alquilo que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente,

hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de halógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o

(4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico

se prefiere más, e

hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) átomos de halógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o

(4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico

se prefiere aun más.

El anillo A es un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el anillo "de 5 a 7 miembros" del anillo "de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para

el anillo A,

(1) anillo homocíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) heterociclo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, piran, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxol)

pueden mencionarse.

Ejemplos del "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A pueden incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Además, respecto del "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A puede tener, dos sustituyentes están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo. Como el anillo formado por tales "sustituyentes" unidos entre sí,

(1) homocíclico de 5 a 7 miembros anillo (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, cicloheptano, benceno), y

(2) de 5 a 7 miembros heterociclo (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-

674

dioxol)

pueden mencionarse.

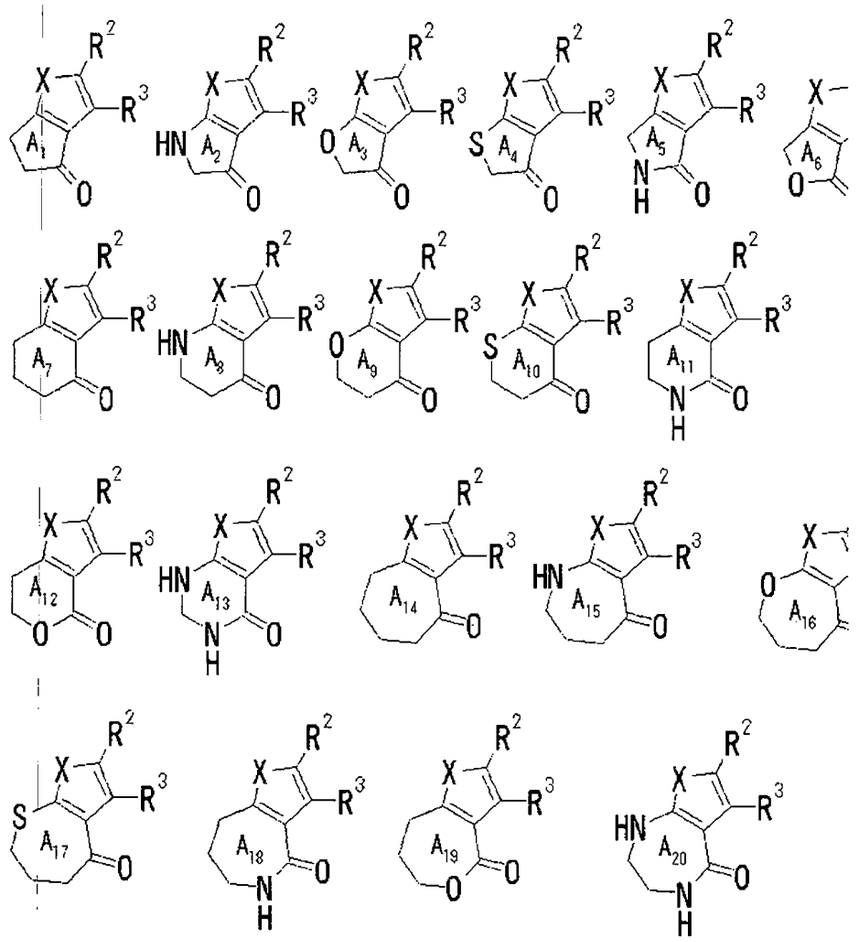
El anillo formado por los sustituyentes del anillo A, que están unidos entre sí, puede tener sustituyente(s) y algunos ejemplos del sustituyente incluyen

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" (preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes mencionado)

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

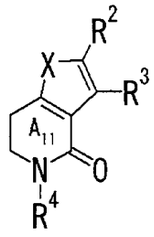
El Compuesto (I) en forma específica tiene una estructura representada por la siguiente fórmula.



en donde el anillo A_1 - el anillo A_{20} opcionalmente en forma adicional tienen sustituyente(s), los sustituyentes están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo, $-CH_2-CH_2-$ parte constituyente del anillo en el anillo A_1, el anillo A_7, el anillo A_8, el anillo A_9, el anillo A_{10}, el anillo A_{11}, el anillo A_{12}, el anillo A_{14}, el anillo A_{15}, el anillo A_{16}, el anillo A_{17}, el anillo A_{18}, el anillo A_{19} y el anillo A_{20} se convierte opcionalmente en -CH=CH-, $-NH-CH_2-$ parte constituyente del anillo en el anillo A_2, el anillo A_5, el anillo A_8, el anillo A_{11}, el anillo A_{13}, el anillo A_{15}, el anillo A_{18} y el anillo A_{20} se convierte opcionalmente en -N=CH-, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

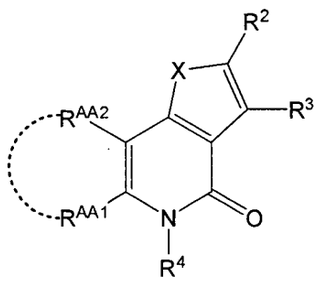
Como el sustituyente que el anillo A_1 - el anillo A_{20} puede tener, aquellos similares al "sustituyente" que el "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A puede tener pueden mencionarse.

Como compuesto (I), un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, es preferible.

De los compuestos antes mencionados, el compuesto (I"') representado por la fórmula



(I"')

en donde X, R^2 y R^3 son como se les definió con

676

anterioridad, R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R^{AA1} y R^{AA2} están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, es preferible.

El Compuesto (I"') se explica en detalle a continuación.

X, R^2 y R^3 son como se les definió con anterioridad.

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido. Como el "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^4, aquellos similares al antes mencionado "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^1 pueden mencionarse.

Como R^4, un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente. Particularmente,

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno,

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(7') grupo heterocíclico que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3

átomos de halógeno,

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno

y similares son preferibles.

(1) R^{AA1} y R^{AA2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Como el sustituyente, aquellos similares al antes mencionado sustituyente para el anillo A pueden mencionarse.

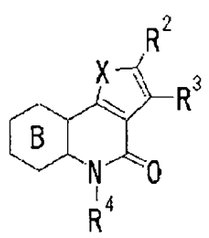
Como R^{AA1}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

Como R^{AA2}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

En forma alternativa,

(2) R^{AA1} y R^{AA2} estan unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido", aquellos similares al antes mencionado "anillo de 5 a 7 miembros que esta opcionalmente sustituido" para el anillo A pueden mencionarse. El anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente tiene un modo susceptible de sustitución de sustituyentes en posiciones que pueden sustituirse.

En una modalidad, el compuesto (I') representado por la fórmula



(I')

en donde X, R^2 y R^3 son como se les definió con anterioridad, el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, en donde R^{AA1} y R^{AA2} están unidos entre sí para formar un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido, es preferible de entre los compuestos antes mencionados (I"').

El Compuesto (I') se explica en detalle a continuación.

X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad.

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^2 incluyen

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo,

1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), o

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi) y hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo),

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino

(por ejemplo, metilo carbonilamino) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo),

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por

ejemplo, átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo),

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonil (por ejemplo, 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo),

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(7) oxo, y

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros fusionado con anillo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, anillo de ciclohexano, anillo de benceno, anillo 1,3-dioxol) (por ejemplo, 1-

piperidilcarbonilo).

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^3 incluyen hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)].

En la fórmula (I'), algunos ejemplos preferibles de R^4 incluyen

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que tiene

opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo,

átomo de flúor).

El anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido. Como el "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido",

(1) anillo homocíclico (por ejemplo, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanodieno, benceno), y

(2) heterociclo (por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano)

pueden mencionarse.

Ejemplos del sustituyente que el anillo B puede incluir

(1) el grupo sustituyente A antes mencionado,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de el grupo sustituyente A antes mencionado

y similares, y sustituyentes en un modo susceptible de sustitución pueden estar presentes en posición(es) sustituibles.

Como el anillo B, ciclohexeno anillo que esta opcionalmente sustituido, anillo de benceno que esta opcionalmente sustituido, o anillo de piridina que tiene sustituyente(s) se prefiere opcionalmente, y el anillo ciclohexeno, anillo de benceno que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), o anillo de piridina se prefiere más. Particularmente, anillo de benceno y el anillo de piridina son preferibles.

De los compuestos (I'), un compuesto en donde

el anillo B es un anillo de 6 miembros que esta opcionalmente sustituido,

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido, y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido

es preferible.

Ejemplos específicos de compuesto preferible (I') incluyen los siguientes.

[Compuesto (I'-1)]

Compuesto (I') en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo,

2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi, o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

689

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi);

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es anillo de benceno.

[Compuesto (I'-2)]

Compuesto (I') en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un (a) hidroxi, o (b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por

692

ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por

693

ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por

694

ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

el anillo B es ciclohexeno anillo o anillo de benceno (particularmente, anillo de benceno).

[Compuesto (I'-3)]

Compuesto (I') en donde

X^1 es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di-i-propilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

695

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, morfolino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi,

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(c) oxo,

(d) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), o

(e) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi) y hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(13') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, i-propoxi),

(14') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo),

(15') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(16') carbamoilo, y

(17') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino (por ejemplo, metilcarbonilamino) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxi (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(c) hidroxi,

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo) o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(b) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un hidroxi o alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(2') hidroxi,

(3') carboxi,

(4') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo),

(5') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente un hidroxi, y

(7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-azetidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo) que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(b) hidroxi, y

(c) átomo de halógeno,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, i-propilcarbonilo, i-butilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(b) hidroxi,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(d) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo), y

(e) amino,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo),

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-pirimidinilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(b) ciano,

(c) carbamoilo,

(d) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(e) alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo),

(5') oxo,

(6') alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilcarbamoilo),

(7') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(8') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) ciano, y

(c) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo),

(9') heterociclil-carbonil (por ejemplo, 2-pirrolidinilcarbonilo, 2-tetrahidrofurilcarbonilo), y

(10') ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo),

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo) que tiene opcionalmente un grupo seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo,

benzodioxol-5-ilo),

(b) amino,

(c) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), y

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo),

(2) amino que tiene opcionalmente un alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo),

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-piridilo),

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi),

(c) amino,

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(e) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), y

(f) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi),

(6) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(7) oxo, o

(C) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-piperidilcarbonilo) fusionado con anillo de 5 a 7 miembros (por

ejemplo, anillo de ciclohexano, anillo de benceno, 1,3-dioxol anillo);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-butilo) que tiene opcionalmente un

(a) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi),

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(c) grupo heterocíclico (por ejemplo, 4-piridilo, morfolino, 2-tetrahidrofurilo), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-etilbutilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 2-furilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi),

(9') carboxi,

(10') ciano, y

(11') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) que tiene opcionalmente un arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), o

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor); y

el anillo B es ciclohexeno anillo, anillo de benceno que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), o anillo de piridina (particularmente, anillo de benceno y anillo de piridina).

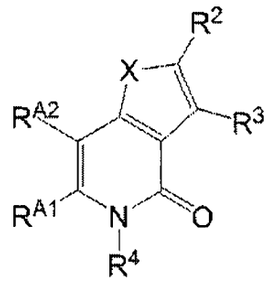
[Compuesto (I'-4)]

N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida;

o una sal de lo mismo.

En otra modalidad, del antes mencionado compuestos (I"'), un compuesto (I") representado por la fórmula



(I")

en donde X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad, y R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, es preferible.

En el siguiente, compuesto (I") se describe en detalle.

X, R^2, R^3 y R^4 son como se les definió con anterioridad.

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, e

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino).

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)].

En la fórmula (I"), algunos ejemplos preferibles de R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro) o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi; y

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo).

R^{A1} y R^{A2} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Como el sustituyente, aquellos similares al sustituyente del antes mencionado el anillo A pueden mencionarse.

Como R^{A1}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es preferible.

Como R^{A2}, un átomo de hidrógeno o grupo alquilo de 1 a 6

átomos de carbono es preferible.

De los compuestos (I"), un compuesto en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

R^2 es carbamoilo que esta opcionalmente sustituido,

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido,

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo),

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), y

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que esta opcionalmente sustituido

es preferible.

Ejemplos específicos de compuesto (I") preferible incluyen los siguientes.

[Compuesto (I"-1)]

Compuesto (I") en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, e

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-piperidilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un grupo seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

710

acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxi sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propil); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo).

[Compuesto (I"-2)]

Compuesto (I") en donde

X es O, S o N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) (particularmente N(metilo));

R^2 es

(A) carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilbutilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor),

(2') ciano,

(3') amino,

(4') alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, isopropilamino),

(5') di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(6') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino),

(7') hidroxi,

(8') di-alquilcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilcarbamoilo),

(9') carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo),

(10') grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo, 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tetrahidrofurilo) que tiene opcionalmente un

(a) hidroxi, o

(b) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un hidroxi,

(11') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo), y

(12') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo),

(2) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, y

(2') hidroxi,

(3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 3-pirrolidinilo, 4-

piperidilo, S-oxido-tetrahidrotiopiran-4-ilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo), y

(b) hidroxi,

(2') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarboniloxi), y

(b) hidroxi,

(3') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo), y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 4-piridilo), o

(B) carbamoilo cíclico de 5 a 7 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidilcarbonilo, 1-homopiperazinilcarbonilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, benzodioxol-5-ilo), y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-alquil de 1 a 6 átomos de carbono-N-(alquilcarbonil de 1 a 6 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-acetil-N-etilamino),

(4) grupo heterocíclico (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), y

(5) alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(c) amino, y

(d) alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilamino);

R^3 es hidroxi que tiene opcionalmente

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)

[preferiblemente, hidroxilo sustituido por

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxi), o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor)];

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de

(1') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo),

(2') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo,

fenilo) que tiene opcionalmente (i) 1 ó 2 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi) o (ii) 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3') alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilo),

(4') arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo) que tiene opcionalmente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro) o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi),

(5') alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etoxicarbonilo),

(6') arilcarbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(7') grupo heterocíclico (por ejemplo, 2-piridilo),

(8') ariloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi), y

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propil); y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo).

[Compuesto (I"-3)]

3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

o una sal de lo mismo.

Cuando el compuesto (I) es una sal, algunos ejemplos de tal sal incluyen sal de metal, amonio, con base orgánica, con ácido inorgánico, con ácido orgánico, con aminoácido alcalino o ácido y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sal de metal alcalino tales como sal de sodio, potasio y similares; sal de metal alcalino térreo tales como sal de calcio, magnesio, bario y similares; sal de aluminio y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y similar. Algunos ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, acético, trifluoroacético, ftálico, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, málico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y similares. Algunos ejemplos preferibles de la sal con aminoácido alcalino incluyen una sal con arginina, lisina, onitina y similares, y algunos ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, glutámico y similares.

De estos, una sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, una sal inorgánica tales como sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, potasio etc.), sal de metal alcalino térreo (por ejemplo, sal de calcio, magnesio etc.) y similares, amonio etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional alcalino, por ejemplo, una sal con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico y

similares, o una sal con ácido orgánico tales como ácido acético, ftálico, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y similares pueden mencionarse.

El método de producción del compuesto de la presente invención se describe a continuación.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, cuando se realiza reacción de alquilación, amidación (reacción de condensación), esterificación, reducción, aminación reductiva, aminación, halogenación, oxidación y similares, estas reacciones se realizan de acuerdo con métodos conocidos. Algunos ejemplos de tales métodos incluyen los métodos descritos en Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989), Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989) y similares. Las reacciones de protección y desprotección se realizan de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley y Sons, Inc. (1999) o un método análogo a éste.

Los solventes indicados en términos genéricos, que se usan en las siguientes reacciones se explican a continuación.

Ejemplos de "alcoholes" incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *terc*-butilo alcohol y similares.

Ejemplos de "éteres" incluyen dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxane, 1,2-dimetoxietane y similares.

Ejemplos de "ésteres" incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de *terc*-butilo y similares.

Ejemplos de "hidrocarburos" incluyen benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, pentano y similares.

Ejemplos de "amidas" incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-

dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares.

Ejemplos de "hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno y similares.

Ejemplos de "nitrilos" incluyen acetonitrile, propionitrilo y similares.

Ejemplos de "cetonas" incluyen acetona, 2-butanona y similares.

Ejemplos de "ácidos orgánicos" incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, trifluoroacético, metansulfónico y similares.

Ejemplos de "aminas aromáticas" incluyen piridina, 2,6-lutidina, quinolina y similares.

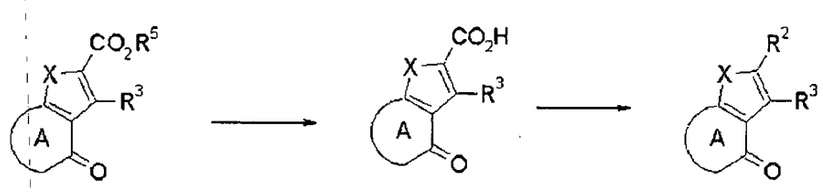
Ejemplos de "sulfóxidos" incluyen dimetil sulfóxido y similares.

En los presentes métodos de producción, los materiales del compuesto de inicio y una producción intermediaria pueden ser sales. Como tales sales, aquellos similares a las sales del compuesto (I) mencionado pueden ser mencionados.

El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, por [Método A] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método A]

El Compuesto (III) se hidroliza y el compuesto obtenido (II) se condensa con amina, por lo cual puede producirse el compuesto (I).



(III) (II) (I)

en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o bencilo, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono para R^5 incluyen metilo, etilo y similares, preferiblemente etil.

El Compuesto (III) puede producirse de acuerdo con los métodos de producción del compuesto (IIIa) y compuesto (IIIb) que se muestran a continuación.

El Compuesto (III) puede convertirse en compuesto (II) por hidrólisis en condiciones ácidas o alcalinas en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa. Particularmente, cuando R^5 es bencilo, puede usarse una reacción de hidrogenación catalítica en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

Como el ácido usado para hidrólisis, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares pueden mencionarse, y como la base, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares pueden mencionarse. La cantidad del mismo es generalmente 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (III).

Ejemplos de catalizador usado para la reacción de hidrogenación catalítica incluyen Níquel de Raney, óxido de platino, o paladio, rutenio, rodio, iridio y similares sobre carbón activado, sulfato de bario, carbonato de calcio y similares. La cantidad del mismo es generalmente 0.01 a 1 equivalentes en moles, preferiblemente 0.05 a 0.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (III).

Como la fuente de hidrógeno, se usa hidrógeno, ciclohexeno, hidrazina, formiato de amonio y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres, agua y similares, preferiblemente administrados para alcoholes, éteres y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad

pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

La reacción de condensación del compuesto (II) y amina puede realizarse en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa y uso, por ejemplo, un agente de condensación.

La amina que se usará en esta reacción puede condensarse con un grupo carboxi del compuesto (II) para formar un "carbamoilo que esta opcionalmente sustituido" para R^2. Tal amina puede ser una comercial, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

Ejemplos de agente de condensación incluyen carbodiimida (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCCD), carbodiimida soluble en agua (WSCD) y similares), éster de fosfato (por ejemplo, dietil cianofosfonato, dietil clorofosfonato, difenil fosforoazida y similares), reactivo BOP (hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (PyBOP)), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol y similares, preferiblemente administrados para WSCD.

La cantidad de cada uno de la amina y agente de condensación que se usará es en general 1 a 10 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (II).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción

apropiada.

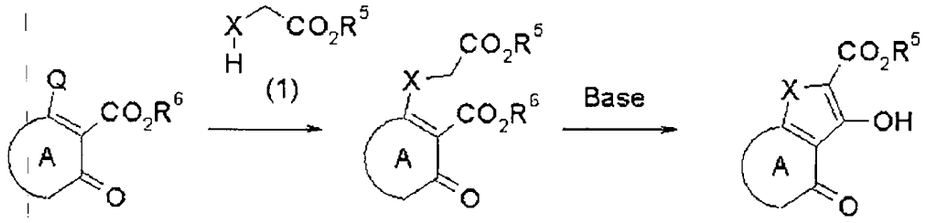
La temperatura de reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

En compuesto (III), compuesto (IIIa) en donde R^3 es hidroxi puede producirse, por ejemplo, [Método B] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método B]

Compuesto (V) se hace reaccionar con compuesto (1) y el compuesto obtenido (IV) se trata con una base para dar el compuesto (IIIa).



(V) (IV) (IIIa)

en donde Q es un grupo saliente, R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de grupo saliente para Q incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), opcionalmente alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), aril sulfoniloxi de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencensulfoniloxi, 4-toluensulfoniloxi), metil mercapto, metansulfonilo y similares, preferiblemente administrados para átomo de halógeno.

Ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono para R^6 incluyen metilo, etilo y similares.

Compuesto (V) puede producirse de acuerdo con los métodos de producción del compuesto (Va) y compuesto (Va-2) que se muestra a continuación.

La reacción del compuesto (V) y compuesto (1) puede realizarse en presencia de una base según se necesite y en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

El Compuesto (1) puede ser uno disponible en el mercado, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad del compuesto (1) que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (V). Algunos ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. La cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (V).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (IV) puede convertirse en compuesto (IIIa) uso una base en un solvente que no influye en la reacción de manera

adversa.

Ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IV).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

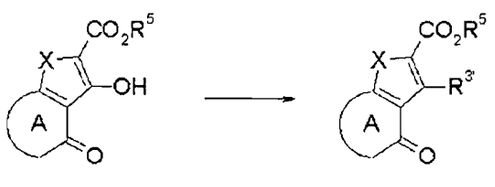
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (V) puede convertirse directamente en el compuesto (IIIa) sin aislar compuesto (IV).

En el compuesto (III), el compuesto (IIIb) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido puede producirse, por ejemplo, por [Método C] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método C]

El Compuesto (IIIa) se hace reaccionar con alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) y similares para dar el compuesto (IIIb).



(IIIa) (IIIb)

724

en donde $R^{3'}$ es alcoxi que esta opcionalmente sustituido, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

El "alcoxi que esta opcionalmente sustituido" para $R^{3'}$ significa "hidroxi sustituido por alquilo que esta opcionalmente sustituido" que comprende en el "hidroxi que esta opcionalmente sustituido" para R^3.

La reacción entre el compuesto (IIIa) y alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) y similares puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

El alquilo halogenado, éster de sulfato y éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) usado en esta reacción puede alquilar el grupo hidroxilo del compuesto (IIIa) para formar "alcoxi que esta opcionalmente sustituido" para $R^{3'}$. Tal alquilo halogenado, éster de sulfato, éster de sulfato y éster de metansulfonato opcionalmente sustituido por átomo de halógeno(s) pueden ser comerciales, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad de alquilo halogenado y similares que se usará es en general 1 a 3 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IIIa). Algunos ejemplos de la base que se usará incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y similares, y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (IIIa).

725

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

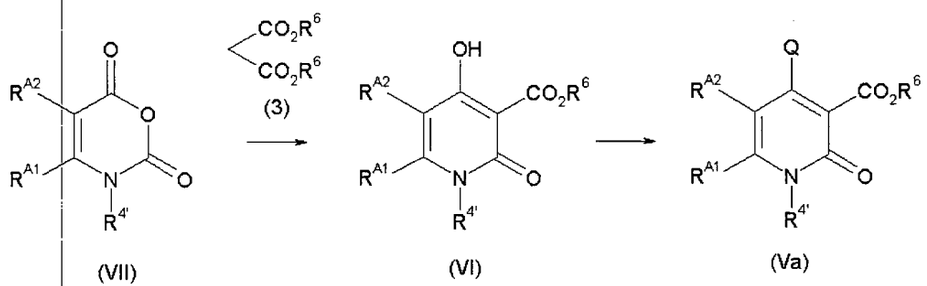
La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 20 hasta 90°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

De los compuestos (V), 2-oxonicotinate éster (Va) en donde el anillo A es anillo de piridina o anillo de piridina fusionado puede producirse, por ejemplo, por [Método D] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método D]

Compuesto (VII) se hace reaccionar con éster de malonato (3) y hidroxi del compuesto obtenido (VI) se convierte en un grupo saliente Q para dar el compuesto (Va).



(VII) (VI) (Va)

en donde $R^{4'}$ es grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Como el "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para $R^{4'}$, aquellos similares al "grupo hidrocarburo que esta opcionalmente sustituido" para R^4 pueden mencionarse.

La reacción del compuesto (VII) y éster de malonato (3) puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

726

Ester de malonato (3) puede ser uno disponible en el mercado, o puede producirse a partir del correspondiente compuesto como materia prima por un método conocido *per se*.

La cantidad de éster de malonato (3) que se usará es en general 1 a 2 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 1.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VII). Algunos ejemplos de la base que se usará incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 10 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VII).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas y similares, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 80°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

La conversión de hidroxi del compuesto (VI) en el grupo saliente Q puede realizarse, por ejemplo, usando un reactivo de halogenación y un reactivo de sulfonilación en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa o sin solvente y en presencia de una base según se necesite.

Ejemplos del reactivo de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y similares.

La cantidad del reactivo de halogenación que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI).

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 130°C, preferiblemente 20 hasta 130°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Ejemplos de reactivo de sulfonilación incluyen anhídrido de ácido trifluoro metansulfónico, haluro de metansulfonilo, haluro de bencensulfonilo y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 2 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 1.5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI). Algunos ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VI).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es en general -10 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 60°C.

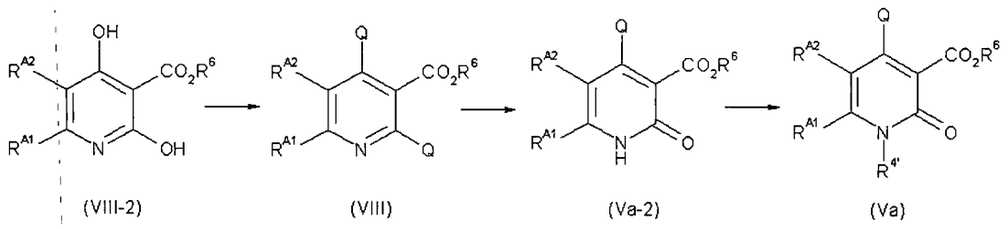
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (VII) que será material de inicio en [Método D] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 12, páginas 565-572 (1975).

Además, el compuesto (Va) puede producirse, por ejemplo, por [Método E] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método E]

El hidroxi del compuesto (VIII-2) se convierte en el grupo saliente Q, y el compuesto obtenido (VIII) se hidroliza para dar el compuesto (Va-2). Este compuesto (Va-2) se hace reaccionar con hidrocarburo halogenado y similares para dar el compuesto (Va).



(VIII-2) (VIII) (Va-2) (Va)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

El Compuesto (VIII) puede producirse de acuerdo con el método de síntesis del compuesto (Va) en el antes mencionado [Método D]. La cantidad del reactivo de halogenación y el reactivo de sulfonilación que se usará puede aumentarse según se necesite.

La hidrólisis del compuesto (VIII) puede realizarse, por ejemplo, luego de sustituir una vez el grupo saliente Q con acetoxi o alcoxi o directamente en condiciones alcalinas o condiciones ácidas, en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

Cuando el grupo saliente Q se sustituye una vez con acetoxi o alcoxi, por ejemplo, acetato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares pueden usarse y la cantidad del mismo que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (VIII).

Para hidrólisis directa en condiciones ácidas, por ejemplo, puede usarse ácido acético, clorhídrico, sulfúrico, metansulfónico

y similares como ácido.

Para hidrólisis directa en condiciones alcalinas, por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de hidróxido de potasio, solución acuosa de hidróxido de litio y similares puede usarse como base.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 130°C, preferiblemente 20 hasta 130°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (Va-2) puede convertirse en compuesto (Va) haciendo reaccionar el compuesto (Va-2) con un compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$-Q' en donde $R^{4'}$ es como se definió con anterioridad y Q' es un grupo saliente, en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa o sin solvente en presencia de una base según se necesite.

Ejemplos de grupo saliente para Q' incluyen átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), opcionalmente halogenado alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi), aril sulfoniloxi de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencensulfoniloxi, 4-toluensulfoniloxi), metilmercapto, metanosulfonilo y similares, con la preferencia dada al átomo de halógeno.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula $R^{4'}$-

Q' que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Ejemplos de la base que se usará según se necesite incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-butóxido de sodio y similares, preferiblemente administrados para *terc*-butóxido de sodio, y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Va-2).

Con preferencia, bromuro de tetrabutilamonio o similares se agregan a la reacción.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares pueden mencionarse, preferiblemente éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general -10 hasta 100°C, preferiblemente 0 hasta 60°C.

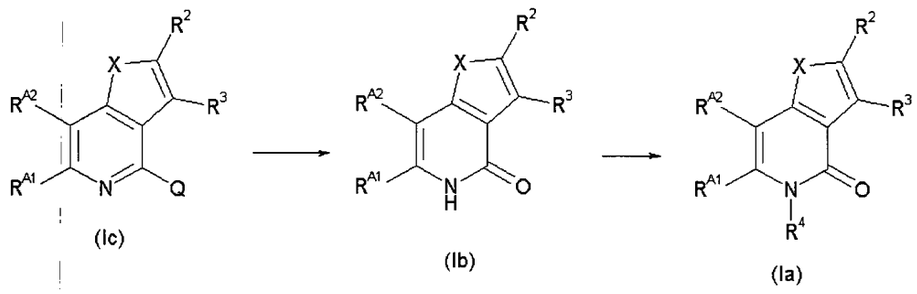
El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 48 hrs.

Compuesto (VIII-2) que será material de inicio en [Método E] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 46, páginas 3040-3048 (1981).

En compuestos (I), compuesto (Ia) y compuesto (Ib) pueden producirse, por ejemplo, [Método F] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método F]

Compuesto (Ib) y compuesto (Ia) pueden producirse a partir del compuesto (Ic) por reacciones de acuerdo con [Método E].



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

La reacción a partir del compuesto (Ic) al compuesto (Ib) puede realizarse de acuerdo con la reacción a partir del compuesto (VIII) al compuesto (Va-2) en [Método E].

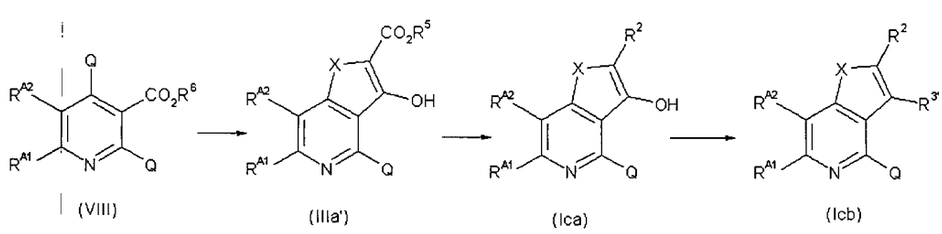
La reacción a partir del compuesto (Ib) al compuesto (Ia) puede realizarse de acuerdo con la reacción a partir del compuesto (Va-2) al compuesto (Va) en [Método E].

El Compuesto (Ic) puede producirse de acuerdo con el método de producción del compuesto (Ica) y compuesto (Icb) que se muestran a continuación.

En compuestos (Ic), compuesto (Ica) en donde R^3 es hidroxi y compuesto (Icb) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Icb)) pueden producirse, por ejemplo, por [Método G] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método G]

Compuesto (Ica) y compuesto (Icb) pueden producirse a partir del compuesto (VIII) por reacciones de acuerdo con [Método A], [Método B] y [Método C].



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

La reacción a partir del compuesto (VIII) al compuesto (IIIa') puede realizarse de acuerdo con [Método B].

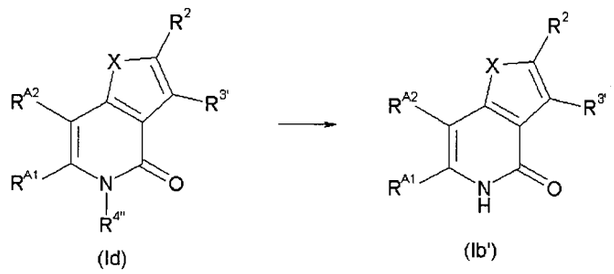
La reacción a partir del compuesto (IIIa') al compuesto (Ica) puede realizarse de acuerdo con [Método A].

La reacción a partir del compuesto (Ica) al compuesto (Icb) puede realizarse de acuerdo con [Método C].

También, el compuesto (Ib) puede producirse, por ejemplo, [Método H] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método H]

De los compuestos (Ib), el compuesto (Ib') en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Ib')) pueden producirse por eliminación de $R^{4''}$ a partir del compuesto (Id) en donde R^3 es alcoxi que esta opcionalmente sustituido (que se muestra $R^{3'}$ en la siguiente fórmula (Id)) y R^4 es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, metoximetilo, 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo (que se muestra R4" en la siguiente fórmula (Id)) de entre los compuestos (Ia).



en donde $R^{4''}$ es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, metoximetilo, 4-metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Cuando $R^{4''}$ es fenacilo que esta opcionalmente sustituido, la conversión del compuesto (Id) en compuesto (Ib') puede realizarse, por ejemplo, en presencia de metal tales como zinc y similares en condiciones ácidas en un solvente que no influye en

733

la reacción de manera adversa. La cantidad de zinc que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 10 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id). Como ácido, se usan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 20 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 100°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es metoximetilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en condiciones ácidas en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa. Como ácido, puede usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es 4-metoxibencilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en condiciones ácidas fuertes en un solvente que no influye en la reacción de manera

adversa. Como ácido, puede usarse ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico y similares. En este caso, puede usarse anisol como depurador de cationes en una cantidad de generalmente 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, y similares pueden mencionarse, preferiblemente éteres y amidas. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Cuando $R^{4''}$ es 2,4-dimetoxibencilo, conversión del compuesto (Id) al compuesto (Ib') puede realizarse en presencia de un oxidante tales como nitrato diamónico de cerio (IV) (CAN), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares en un solvente que no influye en la reacción de manera adversa.

La cantidad del oxidante que se usará es en general 1 a 20 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 5 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Id).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares, preferiblemente administrados para éteres, nitrilos, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

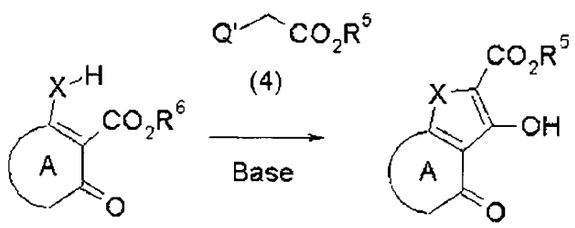
La temperatura de la reacción es en general 0 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 60°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

También, el compuesto (IIIa) pueden producirse, por ejemplo, por [Método I] que se muestra a continuación o un método análogo a éste.

[Método I]

El Compuesto (Vb) se hace reaccionar con compuesto (4) para dar el compuesto (IIIa).



(Vb) (IIIa)

en donde Q' es un grupo saliente, y otros símbolos son como se definió con anterioridad.

Ejemplos de grupo saliente para Q' incluyen aquellos similares al grupo saliente para el antes mencionado Q, preferiblemente administrados para átomo de halógeno.

El Compuesto (4) puede ser un reactivo disponible en el mercado, o puede sintetizarse por un método conocido *per se*.

El Compuesto (Vb), por ejemplo, derivado de 6-amino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato y similares, que será material de inicio en [Método I] puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Chemical Society of Japan, vol. 46, páginas 3849-3853 (1973). Por ejemplo, el derivado de 2-mercapto-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato y similares puede sintetizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, páginas 839-843 (1990).

La reacción entre el compuesto (Vb) y el compuesto (4) puede realizarse en presencia de una base en un solvente que no

influye en la reacción de manera adversa.

La cantidad del compuesto (4) que se usará es en general 1 a 3 equivalentes en moles, preferiblemente 1 a 2 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Vb). Algunos ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares y la cantidad del mismo que se usará es en general 2 a 5 equivalentes en moles, preferiblemente 2 a 3 equivalentes en moles, por 1 mol del compuesto (Vb).

Ejemplos de solvente que no influye en la reacción de manera adversa incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, agua y similares pueden mencionarse, preferiblemente administrados para éteres, amidas y agua. Dos o más clases de los solventes mencionados con anterioridad pueden usarse en una mezcla en una proporción apropiada.

La temperatura de la reacción es en general 20 hasta 120°C, preferiblemente 20 hasta 100°C.

El tiempo de reacción es en general 0.5 hasta 100 hrs, preferiblemente 1 a 24 hrs.

Un compuesto dentro del alcance de la presente invención también puede producirse por aplicación de un medio conocido *per se* al Compuesto (I) para introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales. Para la conversión de sustituyentes, puede usarse un método convencional conocido. Por ejemplo, la conversión en carboxi por hidrólisis del éster, la conversión en carbamoilo por amidación de carboxi, la conversión en hidroximetil por reducción de carboxi, la conversión en alcohol compuesto por reducción o alquilación de carbonilo, aminación reductiva de carbonilo, oximación de carbonilo, acilación de carbonilo, ureación, sulfonilación o alquilación de amino,

sustitución y aminación halógeno activo por amina, aminación de nitro por reducción, alquilación de hidroxi, sustitución y aminación de hidroxi y similares pueden mencionarse. Cuando un sustituyente reactivo que produce una reacción no objetiva está presente durante la introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales, se introduce un grupo protector por anticipado según se necesite en el sustituyente reactivo por un medio conocido *per se*, y el grupo protector se elimina por un medio conocido *per se* luego de la reacción objetiva, por la cual el compuesto dentro del alcance de la presente invención también puede producirse.

En el método de producción mencionado arriba, cuando el material de inicio o el compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, carboxilo, hidroxi o un grupo mercapto como un sustituyente, puede introducirse un grupo protector usado en la química de péptidos y similar. El grupo protector puede ser removido de acuerdo a un método convencional en cualquier etapa de cualquier esquema.

El Compuesto (I) puede aislarse y purificarse por un medio conocido *per se*, tales como transferencia de fases, concentración, extracción con solventes, fraccionamiento, conversión de líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo a éste. Por el contrario, cuando el compuesto se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada por un método conocido *per se* o un método análogo a éste.

El Compuesto (I) puede usarse como un profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto convertido en el compuesto (I) por una reacción producida por una enzima,

un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto convertido en Compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. producida por una enzima, un compuesto convertido en Compuesto (I) por hidrólisis etc. debido a ácido gástrico, y similares.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoln-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido sometiendo hidroxi en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo hidroxi en el compuesto (I) de la presente invención a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumariloación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo carboxi en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo carboxi en el compuesto (I) a esterificación con etilo, fenil esterificación, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoln-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxicarboniletilo o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser un compuesto convertido en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como las que se describen en IYAKUHIN no

KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p,163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Cuando el compuesto (I) tiene un isómero tal como isómero óptico, estereoisómero, isómero de posición, isómero de rotación y similares, cualquier isómero y una mezcla de éstos comprenden que en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto de un racemato también comprenden que en el compuesto (I). Tales isómeros pueden obtenerse como productos independientes por un medio de síntesis o un medio de separación (concentración, extracción con solvente, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocido *per se*.

El Compuesto (I) puede ser un cristal, y ambos, un cristal individual y una mezcla de cristales comprenden que en el compuesto (I). Los cristales pueden producirse por cristalización de acuerdo con métodos de cristalización conocidos *per se*.

Compuesto (I) también puede ser un cocristal.

Compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato, ambos que comprende en el compuesto (I) y similares.

Un compuesto rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I etc.) también comprenden que en el compuesto (I).

Compuesto (I) de la presente invención, o una sal de lo mismo, o uno de sus profármacos (en ocasiones abreviado como "el compuesto de la presente invención" en la presente especificación) interactúa, por ejemplo, con la proteína Smo humana y cambia su estructura estérica, por lo cual la formación de un complejo con una proteína involucrada en la transducción de señal en el citoplasma se inhibe y el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe. En forma alternativa, el compuesto de la presente invención interactúa con la proteína

Smo humana y directamente inhibe la formación de un complejo de proteína Smo humana con una proteína involucrada en el sistema de transducción de la señal de Hedgehog en el citoplasma, por lo cual el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe. En forma alternativa, el compuesto de la presente invención interactúa con un sitio de una proteína Smo, por ejemplo, sitio de fosforilación y similares, que está modificado por una proteína involucrada en el sistema de transducción de la señal de Hedgehog, por el cual la modificación tal como fosforilación de Smo y similares se inhibe y el sistema de transducción de la señal de Hedgehog se inhibe.

La inhibición del sistema de transducción de la señal de Hedgehog puede medirse, por ejemplo, cuantificar una reducción en el nivel de expresión de un gen informante conectado al torrente descendente del sitio de unión a Gli basado en la intensidad de fluorescencia de acuerdo con el Ejemplo Experimental 1. En forma alternativa, puede medirse mediante la cuantificación de la expresión de ARNm de Gli-1 en un extracto celular por un método de PCR cuantitativa y similares. Un compuesto que inhibe la señal de Hedgehog se orienta a Smo, lo cual puede confirmarse, por ejemplo, uniendo Ciclopamina rotulada con fluorescencia y un compuesto experimental a células que expresan Smo, midiendo el nivel de fluorescencia de la célula, y compara el valor con aquel obtenido sin la incorporación de un compuesto experimental para encontrar la reducción.

En consecuencia, el compuesto de la presente invención es útil como un inhibidor de Smo para mamíferos (por ejemplo, ratones, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovinos, ovejas, monos, humanos, etc.). El compuesto de la presente invención se usa como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades posiblemente

influenciadas por Smo, por ejemplo, cáncer [por ejemplo, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, rectal, anal, colorrectal familiar, colorrectal sin poliposis hereditario, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer del conducto pancreático, tumor pancreático endócrino, etc.), cáncer faríngeo, laríngeo, de esófago, gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, cáncer adenoescamoso, etc.), cáncer duodenal, de intestino delgado, de mama (por ejemplo, carcinoma de mama ductal invasivo, cáncer ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovarios, tumor potencial maligno bajo de ovario, etc.), tumor testicular, cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de las hormonas, cáncer de próstata no dependiente de las hormonas, etc.), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado primario, cáncer del conducto extrahepático biliar, etc.), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer medular de tiroides, etc.), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter, etc.), cáncer de útero (por ejemplo, cáncer cervical, cáncer del cuerpo uterino, sarcoma uterino, etc.), tumor cerebral (por ejemplo, meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma de pituitaria, etc.), retinoblastoma, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células basales, melanoma maligno, etc.), sarcoma (por ejemplo, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejido suave, etc.), tumor de huesos maligno, cáncer de vejiga

urinaria, cáncer de la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, trastorno mieloproliferativo crónico, etc.), cáncer desconocido primario etc.], un inhibidor del crecimiento del cáncer, un inhibidor de metástasis del cáncer, un promotor de apoptosis y similares. Entre estos, el compuesto de la presente invención es efectivo, por ejemplo, para el tumor de cerebro, cáncer de piel, pulmón, páncreas, conducto biliar, próstata, esófago, gástrico, colorrectal, sarcoma y mama. Especialmente, el compuesto de la presente invención es efectivo para glioma, meduloblastoma, tumor de células basales, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer del conducto biliar, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, rabdomiosarcoma y cáncer de mama.

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral como está o en una mezcla con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico.

La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para administración oral, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido con recubrimiento azucarado, comprimido recubierto), píldora, gránulo, polvo, cápsula (incluyendo cápsula suave, microcápsula), jarabe, emulsión, suspensión y similares, y la forma de dosificación para administración parenteral es, por ejemplo, inyección, agente para inyección, instilación, supositorio y similares. Además, es efectivo realizar una preparación de liberación prolongada combinando el compuesto con una base apropiada (por ejemplo, polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éster de ácidos grasos de poliglicerol etc.).

Como un método para producir el compuesto de la presente

invención en la forma de dosificación antes mencionada, puede utilizarse un método de producción conocido generalmente usado en el campo pertinente. Cuando se produce la forma de dosificación mencionada con anterioridad, cantidades apropiadas de aditivos tales como excipiente, aglutinante, desintegrante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante y similares, generalmente usados en el campo farmacéutico, se agregan apropiadamente según se necesite para la producción.

Cuando el compuesto de la presente invención se prepara en un comprimido, por ejemplo, puede producirse agregando un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y similares, y cuando se debe preparar una píldora o un gránulo, puede producirse agregando un excipiente, un aglutinante, un desintegrante y similares. Cuando debe prepararse un polvo o una cápsula, puede producirse agregando un excipiente y similares, cuando debe prepararse un jarabe, puede producirse agregando un edulcorante y similares, y cuando debe prepararse una emulsión o una suspensión, puede producirse agregarse a agente de suspensión, un tensioactivo, un emulsionante y similares.

Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, glicirriza en polvo, manitol, hidrógeno carbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Ejemplos de aglutinante incluyen 5 - 10% en peso de pasta líquida de almidón, 10 - 20% en peso de solución de goma arábiga o solución de gelatina, 1 - 5% en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilo celulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Ejemplos de desintegrante incluyen almidón, carbonato de

calcio y similares.

Ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Ejemplos de edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y similares.

Ejemplos de tensioactivo incluyen laurilo sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de mono ácido graso sorbitano, polioxil 40 estearato y similares.

Ejemplos de agente de suspensión incluyen de goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, bentonita y similares.

Ejemplos de emulsionante incluyen de goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

Además, cuando el compuesto de la presente invención se produce en forma de dosificación mencionada con anterioridad, una cantidad apropiada de un colorante, conservante, agente aromático, corrector, estabilizador, agentes aglutinantes y similares normalmente usados en el campo de la preparación pueden agregarse según demanda.

Como la inyección, se menciona inyección intravenosa como también inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares, y como la preparación de liberación prolongada, se mencionan un agente de iontoforesis transdérmica y similares.

Tales inyecciones se preparan por métodos conocidos en sí mismos *per se*, o por disolución, suspensión o emulsión del compuesto de la presente invención en un líquido acuoso u oleoso esterilizado.

Como líquido acuoso para inyección, pueden mencionarse solución salina fisiológica, soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros fármacos auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-

manitol, cloruro de sodio y similares) y similares, y pueden usarse en combinación con agentes de solubilización apropiados, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), tensioactivo no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como líquido oleoso, pueden mencionarse aceite de sésamo, aceite de soja y similares, los cuales pueden usarse en combinación con agentes de solubilización tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, amortiguadores (por ejemplo, amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato de sodio), agentes suavizantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína y similares), estabilizadores (por ejemplo, albúmina de suero humano, polietilenglicol y similares), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol y similares) y similares pueden mezclarse. Una inyección preparada en general se envasa en una ampolla.

Mientras que el contenido del compuesto de la presente invención en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación farmacéutica, es en general aproximadamente 0.01 a 100% en peso, preferiblemente aproximadamente 2 a 85% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 5 a 70% en peso, con relación a la preparación completa.

Mientras que el contenido del aditivo en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación farmacéutica, es en general aproximadamente 1 a 99.9% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 hasta 90% en peso, con relación a la preparación completa.

El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico y puede usarse en forma segura. Mientras que la dosis

diaria varía dependiendo de la afección y peso corporal de los pacientes, la clase de compuesto, la vía de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, administración oral a pacientes para el tratamiento del cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 3 hasta 300 mg, con mayor preferencia aproximadamente 10 hasta 200 mg, como ingrediente activo (el compuesto de la presente invención), que puede administrarse en una sola administración o administrado en 2 ó 3 porciones por día.

Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, en general se administra en la forma de un líquido (por ejemplo, inyección). Mientras que la dosis varía dependiendo del sujeto de administración, el órgano de destino, síntoma, administración método y similares, es, por ejemplo, aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg, con mayor preferencia aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg, en la forma de inyección, con relación a 1 kg peso corporal, que se administra preferiblemente por inyección intravenosa.

El compuesto de la presente invención puede usarse en forma concurrente con otros fármacos. Para ser específicos, el compuesto de la presente invención puede usarse junto con medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular y similares. A continuación, los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención se abrevian como medicamentos concomitantes.

Ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, clormadinona, aciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, omeloxifeno, levormeloxifeno, anti-estrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, toremifeno, y similares), preparaciones de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, y similares), droloxifeno, epitiostanol, etinilestradiol sulfonato, inhibidores de aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestane, vorozol, formestano, y similares), anti-yrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida, y similares), inhibidores de 5α-reductasa (por ejemplo, finasterida, epristerida, y similares), fármacos de hormona de la corteza cerebral (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona, y similares), inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona, y similares), retinoide y fármacos que retrasan el metabolismo de los retinoides (por ejemplo, liarozol, y similares), hormona tiroides, y DDS (Drug Delivery System) sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos contra el cáncer, agentes contra el cáncer derivado de las plantas, y similares.

Ejemplos de "agentes de alquilación" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato de improsulfan, busulfan, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobroman, etoglucid, carboplatino, cisplatino,

746

miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, DDS (Drug Delivery System), sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, citarabina ocfosfato, clorhidrato de ancitabina, fármacos 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina, y similares), aminopterina, nelzarabina, leucovorina de calcio, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "antibióticos contra el cáncer" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daoneorubicina, doxorubicina, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, zorubicina, mitoxantrona, idarubicina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes contra el cáncer derivados de las plantas" incluyen etoposida, fosfato de etoposida, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, DDS sus preparaciones, y similares.

Ejemplos de "agentes inmunoterapéuticos (BRM)" incluyen picibanil, krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de la colonia de macrófagos,

factor estimulante de la colonia de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum,* levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4, y similares.

Ejemplo de "factores de crecimiento celular" en los "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier sustancia que promueve la proliferación celular, que normalmente son péptidos que tienen no más de 20,000 de peso molecular que son capaces de exhibir su actividad en concentraciones bajas al unirse a un receptor, incluyendo (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma cantidad que EGF [por ejemplo, TGFα, y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que la insulina [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento símil insulina)-1, IGF-2, y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que FGF [por ejemplo, FGF ácido, FGF alcalino, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10, y similares], y (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento de nervios), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento con transformación β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), heregulina, angiopoyetina, y similares].

Ejemplos de "receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los antes mencionado factores de crecimiento celular, incluyendo EGF receptor, receptor de heregulina (HER3, etc.), receptor de insulina, receptor-1 de IGF, receptor-2 de IGF, receptor-1 de FGF

o receptor-2 de FGF, receptor de VEGF, receptor de angiopoyetina (Tie2 etc.), receptor de PDGF, y similares.

Como el "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular", inhibidor de EGF, TGFα, heregulina, insulina, IGF, FGF, KGF, CSF, EPO, IL-2, NGF, PDGF, TGFβ, HGF, VEGF, angiopoyetina, receptor de EGF, HER2, HER4, inhibidor del receptor de insulina, IGF-1, IGF-2, inhibidor del receptor-1 de FGF, inhibidor del receptor-2 de FGF, inhibidor del receptor-3 de FGF, inhibidor del receptor-4 de FGF, inhibidor del receptor de VEGF, Tie-2, receptor de PDGF, inhibidor de Abl, Raf, FLT3, c-Kit, Src, PKC, Trk, Ret, mTOR, Aurora, PLK, MEK(MEK1/2), MET CDK, Akt, ERK y similares son los que se usan. En forma más específica, anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab etc.), anticuerpo anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab etc.), anticuerpo anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab etc.), anticuerpo anti-VEGFR, anticuerpo anti-HGF, mesilato de Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tyutinib, 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vyetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilsulfanil]fenil]ciclopropanocarboxamida (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-

7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil éster del ácido fosfórico (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4.6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina, sal de sodio (ON-1910Na), 4-[8-ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7.8-tetrahidropteridin-2-ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (BI-2536), 2-hidroxietil éster del ácido 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carbohidroxámico (AZD-6244), N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), Everolimus (RAD001) y similares son los que se usan.

Además de los fármacos antes mencionado, L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, sal de complejo protoporfirina-cobalto, hematoporfirina sódica de mercurio, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecan, topotecan, y similares), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano, y similares), inductores de diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina D, y similares), otros inhibidores de angiogénesis (por ejemplo, humagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2, y similares), α-bloqueadores (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, y similares), ácidos bisfosfónicos (por ejemplo, pamidronato, zoldronato, y similares), talidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, y similares), anticuerpo antitumoral tal como anticuerpo anti-CD20 y similares, anticuerpo rotulado con toxina y similares también pueden utilizarse.

Al combinar el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, puede lograrse un efecto superior tales como

(1) la dosis puede reducirse en comparación con la administración simple del compuesto de la presente invención o

752

un medicamento concomitante,

(2) el fármaco que se combinará con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la afección de los pacientes (caso leve, caso severo y similar),

(3) el período de tratamiento puede ser de mayor duración,

(4) puede diseñarse un efecto de tratamiento prolongado,

(5) puede lograrse un efecto sinergístico con un uso combinado del compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, y similares.

En la presente especificación, el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante usado en combinación se mencionan como el "agente combinado de la presente invención".

Para el uso del agente combinado de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o pueden administrarse en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis establecida desde el punto de vista clínico, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

Ejemplos de modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma simultánea para dar una preparación individual, que luego se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar

dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por vías de administración diferentes. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos clases de preparaciones que se administran por vías de administración diferentes en momentos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso). La dosis del fármaco concomitante se determina en forma apropiada de acuerdo con su dosis clínica, y la proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se determina en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad de destino, síntoma, combinación, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es humano, el fármaco concomitante se usa en 0.01 a 100 (partes en peso), con relación a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

El agente combinado de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el medicamento concomitante mencionado con anterioridad pueden mezclarse, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico para dar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (incluyendo comprimido con recubrimiento azucarado, comprimido recubierto), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsula

suave), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación prolongada y similares, que pueden administrarse en forma segura por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, local, recto, venoso, y similares). Una inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intra-orgánica, o directamente a la lesión.

Como un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico que puede usarse para preparar el agente combinado de la presente invención, aquellos similares a los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico antes mencionados, que pueden usarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención, pueden mencionarse. Donde corresponda, los aditivos el antes mencionados que pueden usarse para la producción del agente farmacéutico de la presente invención, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes y similares también puede usarse en forma apropiada en cantidades apropiadas.

La proporción de formación de compuesto del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención puede determinarse en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 0.01 a 100% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a 50% en peso, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido del fármaco concomitante en el agente

combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 0.01 a 90% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a 50% en peso, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido de aditivos en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, y es usualmente desde aproximadamente 1 a 99.99% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta 90% en peso, en base a la preparación completa.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado, puede adoptarse el mismo contenido.

Estas preparaciones pueden producirse por un método conocido *per se*, que se utiliza en general en el proceso de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden producirse en una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Polvo, US), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrinas y similares), un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, picosulfito de sodio, y similares), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol y similares), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa y similares), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, paraoxibenzoato

de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y similares), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrado, meglumina y similares), un agente de solubilización (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares, o puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en un aceite vegetal tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y similares o un agente de solubilización tales como propilenglicol y similares y se prepara en una inyección oleosa, por la cual se obtiene una inyección.

Además, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón y similares), un agente de desintegración (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, de goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y similares pueden agregarse al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y la mezcla puede moldearse por compresión, de acuerdo con un método conocido *per se* luego si se desea, el producto moldeado puede recubrirse por un método conocido *per se* para los fines de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o durabilidad, para dar una preparación para administración oral. Como el agente de recubrimiento, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroximetilcelulosa acetato succinato, Eudoragit (copolímero de ácido metacrílico□ácido acrílico, fabricado por Rohm, DE), pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.) y

similares puede usarse. La preparación para administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación prolongada.

Más aun, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede realizarse en un sólido oleoso o acuoso, supositorio semisólido o líquido de acuerdo con un método conocido *per se*, mezclándolos con un sustrato oleoso, sustrato acuoso o sustrato en gel acuoso. Como el sustrato oleoso mencionado con anterioridad, por ejemplo, se mencionan glicéridos de ácido graso superior [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], glicéridos de ácido graso de cadena media [por ejemplo, Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón y similares), y similares. Además, como el sustrato acuoso, por ejemplo, se mencionan polietilenglicol, propilenglicol y similares, y como el sustrato en gel acuoso, por ejemplo, se mencionan gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y similares.

Como la preparación de liberación prolongada mencionada con anterioridad, se mencionan las microcápsulas de liberación prolongada y similares. La microcápsula de liberación prolongada puede producirse por un método conocido *per se*, por ejemplo, un método que se muestra n la siguiente [2].

El compuesto de la presente invención se moldea preferiblemente en una preparación para administración oral tal como una preparación sólida (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldea en una preparación para administración rectal tales como un supositorio y similares. Particularmente, a preparación para administración oral es preferible.

El fármaco concomitante puede realizarse en la forma farmacológica mencionada con anterioridad dependiendo de la clase de fármaco.

[1] Una inyección del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, [2] una preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, [3] un agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y su preparación, se describirán a continuación en forma específica.

[1] Inyección y su preparación de lo mismo.

Una inyección preparada por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en agua es preferible. Esta inyección puede contener un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si se desea, a benzoato y/o salicilato, en agua.

Como las sales mencionadas con anterioridad de ácido benzoico y ácido salicílico, por ejemplo, se enumeran sales de metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales de metales alcalino-térreos tales como calcio, magnesio y similares, sal de amonios, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometamol y similares, etc..

La concentración del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una inyección es desde 0.5 a 50 w/v%, preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta 20 w/v%. La concentración de un benzoato o/y salicilato es desde 0.5 a 50% p/v, preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta 20% p/v.

La inyección de la presente invención contiene en forma apropiada aditivos usados usualmente en una inyección, por ejemplo, un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, picosulfito de sodio y similares), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol y similares), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico y similares), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrado, meglumina y similares), un agente de solubilización (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares. Estos aditivos generalmente se mezclan en una proporción usualmente usada en una inyección.

Resulta ventajoso que el pH de una inyección se controle desde pH 2 a 12, preferiblemente desde pH 2.5 a 8.0, con la incorporación de un regulador de pH.

Una inyección se obtiene por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si se desea, un benzoato y/o un salicilato, y si es necesario, los aditivos antes mencionados en agua. Estos pueden disolverse en cualquier orden y pueden disolverse en forma apropiada del mismo modo que en un método convencional de producir una inyección.

Una solución acuosa para inyección puede calentarse en forma ventajosa, en forma alternativa, por ejemplo, esterilización por filtrado, esterilización con alta presión y similares pueden

760

conducirse del mismo modo que para una inyección usual, para proporcionar una inyección.

Puede ser ventajoso que una solución acuosa para inyección se someta a esterilización con calor a alta presión a 100 hasta 121°C durante 5 a 30 min.

Además, una preparación provista de una propiedad antibacteriana de una solución también puede producirse para que pueda utilizarse como preparación que se divide y administra múltiples veces.

[2] La preparación de liberación prolongada o preparación de liberación inmediata, y su preparación

Se prefiere una preparación de liberación prolongada que se obtiene, si se desea, por recubrimiento de un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente de película tales como una sustancia insoluble en agua, polímero expandible y similares. Por ejemplo, una preparación de liberación prolongada para administración oral del tipo de administración una vez por día es preferible.

Como la sustancia insoluble en agua usado en un agente de película, se enumeran, por ejemplo, éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y similares, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa y similares, polivinil ésteres tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y similares, copolímeros de ácido acrílico/ ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/metacrilato de cinamoetilo /metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de aminoalquilo metacrilato, poli(anhídrido metacrílico), copolímero de metacrilato de glicidilo, particularmente, polímeros basados en

ácido acrílico tales como Eudoragit (fabricado por Rohm Pharma) tales como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (copolímero de acrilato de etilo /metacrilato de metilo /metacrilato de trimetilcloruro /etil amonio), Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo / acrilato de etilo), y similares, aceites hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Lubri cera (fabricado por Freund Corporación) y similares), ceras tales como cera carnauba, éster de glicerina de ácidos grasos, parafina y similares, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, y similares.

Como el polímero expandible, se prefieren los polímeros que tienen un grupo de disociación ácida y que muestran una expansión dependiente del pH, y polímeros que tienen un grupo de disociación ácida, que manifiestan una pequeña expansión en regiones ácidas tales como en el estómago y una extensa expansión en regiones neutras tales como en el intestino delgado e intestino grueso, son preferibles.

Como tal polímero que tiene un grupo de disociación ácida y que muestra una expansión dependiente del pH, se enumeran polímeros de ácido poliacrílico de ligación cruzada tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 y similares, policarbofil, policarbofil de calcio (todos fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y similares.

El agente de recubrimiento usado en una preparación de liberación prolongada puede contener en forma adicional una sustancia hidrofílica.

Como la sustancia hidrofílica, por ejemplo, pueden mencionarse polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pululan, alginato de metal alcalino y similares, polisacáridos que tienen un hidroxialquilo o carboxialquilo tales

como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio y similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilo alcohol, polietilenglicol y similares.

El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente de recubrimiento de una preparación de liberación prolongada es desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 35 a aproximadamente 80% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero expandible es desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 30% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15% (p/p). El agente de recubrimiento puede contener en forma adicional una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente de recubrimiento es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p). Este % (p/p) indica % en peso en base a la composición de un agente de película que se obtiene por eliminación un solvente (por ejemplo, agua, alcoholes de tales como metanol, etanol y similares) de la solución de un agente de película.

La preparación de liberación prolongada se produce por preeparación un núcleo que contiene un fármaco como se ejemplifica a continuación, luego recubriendo el núcleo resultante con una solución de un agente de película preparada disolviendo con calor una sustancia insoluble en agua, polímero expandible y similares o por disolución o dispersándola en un solvente.

I. Preparación del núcleo que contiene fármaco.

La forma del núcleo que contiene un fármaco que se

recubrirá con un agente de película (de aquí en adelante, denominado en ocasiones simplemente núcleo) no se restringe en forma particular, y preferiblemente, el núcleo se forma en partículas tales como un gránulo o partículas finas.

Cuando el núcleo está compuesto por gránulos o partículas finas, su tamaño de partículas promedio es preferiblemente desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 2000 μm, preferiblemente adicional, desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1400 μm.

La Preparación del núcleo puede efectuarse por un método de producción usual. Por ejemplo, un excipiente apropiado, agente aglutinante, agente desintegrante, lubricante, estabilizante y similares se mezclan con un fármaco, y la mezcla se somete a un método de granulación por extrusión húmeda, método de granulación en lecho fluidificado o similares, para prepare un núcleo.

El contenido de fármacos presentes en un núcleo es desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 95% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 80% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 70% (p/p).

Como el excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se usan sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y similares. Entre ellos, son preferibles celulosa cristalina, almidón de maíz.

Como el agente aglutinante, por ejemplo, polivinilo alcohol, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, Pluronic F68, de goma arábiga, gelatina, almidón y similares se usan. Como el agente desintegrante, por ejemplo, se usan carboximetilcelulosa calcio (ECG505), croscarmelosa de sodio

(Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y similares. Entre ellos, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución son preferibles. Como el lubricante y el inhibidor de coagulación, por ejemplo, talco, se usan estearato de magnesio y sus sales inorgánicas, y como el lubricante, se usan polietilenglicol y similares. Como el estabilizante, se usan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares.

Un núcleo pueden prepararse también, además del método de producción antes mencionado, por ejemplo, por un método de granulación con rodillo en donde un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente, lubricante y similares se agrega en porciones sobre una partícula vehículo inerte que es el centro del núcleo mientras que se atomiza un aglutinante disuelto en un solvente apropiado tal como agua, alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol y similares) y similares, un método de recubrimiento en sartén, un método de recubrimiento en lecho fluidificado o un método de granulación por fusión. Como la partícula de vehículo inerte, por ejemplo, pueden usarse aquellas realizadas de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y su tamaño de partículas promedio es preferiblemente desde aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 1500 μm.

Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente de película, la superficie del núcleo puede recubrirse con un agente protector. Como el agente protector, por ejemplo, se usan las sustancias hidrofílicas mencionadas con anterioridad, sustancias insolubles en agua y similares. Como el agente protector, se usan preferiblemente polietilenglicol, y polisacáridos que tiene un hidroxialquilo o carboxialquilo, con mayor preferencia, se usan hidroxipropilmetilcelulosa y

hidroxipropilcelulosa. El agente protector puede contener, como estabilizante, ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares, y lubricantes tales como talco y similares. Cuando se usa el agente protector, la cantidad de recubrimiento es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 15% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8% (p/p), en base en el núcleo.

El agente protector puede recubrirse por un método de recubrimiento usual, y en forma específica, el agente protector puede recubrirse por recubrimiento por aspersión del núcleo, por ejemplo, por un método de recubrimiento con lecho fluidificado, método de recubrimiento en sartén y similares.

II. Recubrimiento del núcleo con agente formador de película.

Un núcleo obtenido en el antes mencionado etapa I se recubre con una solución de un agente de película obtenida disolviendo por calor la sustancia insoluble en agua mencionada con anterioridad y polímero expandible dependiente del pH, y una sustancia hidrofílica, o por disolución o su dispersión en un solvente, para dar una preparación de liberación prolongada.

Como el método para recubrir un núcleo con una solución de un agente de película, por ejemplo, se enumeran un método de recubrimiento por aspersión y similares.

La relación de la composición de una sustancia insoluble en agua, polímero expandible o sustancia hidrofílica en una solución de un agente de película se selecciona de manera apropiada de modo tal que los contenidos de estos componentes en la película recubierta son los contenidos mencionados con anterioridad, respectivamente.

La cantidad de recubrimiento de un agente de película es

desde aproximadamente 1 a aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (p/p), preferiblemente adicional desde aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p), en base a un núcleo (sin incluir la cantidad de recubrimiento de agente protector).

Como el solvente en una solución de un agente de película, puede usarse agua o un solvente orgánico solo o en una mezcla. En el caso de usarlos mezclados, la proporción de mezclado de agua a un solvente orgánico (agua/solvente orgánico: en peso) puede variar en el intervalo desde 1 a 100%, y preferiblemente desde 1 a aproximadamente 30%. El solvente orgánico no está restringido particularmente siempre que disuelva una sustancia insoluble en agua, y por ejemplo, se usan alcoholes inferiores tales como metil alcohol, etil alcohol, alcohol isopropílico, n-butilo alcohol y similares, alcanona inferior tales como acetona y similares, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno y similares. Entre ellos, alcohol inferiores son preferibles, y etil alcohol y alcohol isopropílico se prefieren en particular. Agua, y una mezcla de agua con un solvente orgánico se usan preferiblemente como solvente para un agente de película. En este caso, si es necesario, un ácido tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares también pueden agregarse en una solución de un agente de película para estabilizar la solución del agente de película.

Una operación de recubrimiento por recubrimiento por aspersión puede efectuarse por un método de recubrimiento usual, y en forma específica, puede efectuarse por recubrimiento de una solución de un agente de película sobre un núcleo por un método de recubrimiento en lecho fluidificado, método de recubrimiento en sartén y similares. En este caso, si es necesario, también pueden agregarse talco, óxido de titanio,

767

estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido silícico anhidro liviano como lubricante, y éster de ácido graso de glicerina, aceite de ricino hidrogenado, citrato de trietilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y similares también pueden agregarse como plastificante.

Luego de recubrir con un agente de película, si es necesario, pueden mezclarse un agente anti-estática tales como talco y similares.

La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y similares) o sólida (partícula, píldora, comprimido y similares). Como los agentes de preparación de liberación inmediata, se usan agentes de administración oral y administración parenteral tales como una inyección y similares, y son preferibles los agentes de administración oral.

La preparación de liberación inmediata, usualmente, puede contener, además de un componente activo farmacológico, todos los vehículos, aditivos y excipientes usados convencionalmente en el campo farmacéutico (de aquí en adelante, en ocasiones abreviado como excipiente). El excipiente usado no se restringe particularmente siempre que sea un excipiente usado normalmente como excipiente para preparación. Por ejemplo, como el excipiente para una preparación oral sólida, se enumeran lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Comoahi Kasei Corporación, y similares), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro liviano, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y similares, y preferiblemente, se enumeran almidón de maíz y manitol y similares. Estos excipientes puede usarse solos o en combinación de dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, desde aproximadamente 4.5 a aproximadamente 99.4 %

p/p, preferiblemente desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 98.5 % p/p, preferiblemente adicional desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 97 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse en forma apropiada en el intervalo desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 95% p/p, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 60% p/p en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, usualmente contiene, además de los componentes mencionados con anterioridad, también un agente de integración. Como este agente de integración, por ejemplo, se usan carboximetilcelulosa de calcio (ECG-505, fabricado por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Actisol, fabricado por Comoahi Kasei Corporación), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL, fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetil almidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetil almidón de sodio (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón parcialmente pre-gelatinizado (PCS, fabricado por Comoahi Kasei Corporación), y similares, y por ejemplo, aquellas que desintegran un gránulo absorbiendo agua en contacto con el agua, causan la expansión, o haciendo un canal entre un componente efectivo y un excipiente que constituye el núcleo, puede usarse. Estos agentes desintegrantes pueden usarse solos o en combinación de dos o más. La cantidad del agente desintegrante usado se selecciona apropiadamente dependiendo de la clase y cantidad de mezclado de un fármaco usado, el diseño de la propiedad de liberación, y similares, y por

ejemplo, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 30 % p/p, preferiblemente desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, puede contener en forma adicional, además de la composición mencionada con anterioridad, si se desea, aditivos convencionales en las preparaciones sólidas. Como tal aditivo, se usan, por ejemplo, un aglutinante (por ejemplo, sacarosa, gelatina, de goma arábiga polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululan, dextrina y similares), un lubricante (por ejemplo, polietilenglicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro liviano (por ejemplo, Aerosil (fabricado por Nippon Aerosil)), un tensioactivo (por ejemplo, tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfonato de sodio y similares, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso sorbitano de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y similares), un colorante (por ejemplo, material colorante de alquitrán, caramel, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente saborizante (por ejemplo, agente edulcorante, agente saborizante y similares), un adsorbente, conservante, agente humectante, agente anti-estática, y similares. Además, como el estabilizante, un ácido orgánico tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y similares también pueden agregarse.

Como el aglutinante mencionado con anterioridad, se usan preferiblemente hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolida y similares.

La preparación de liberación inmediata puede prepararse en

base a una tecnología usual de producción de preparaciones, mezcla los componentes antes mencionados, y si es necesario, tejiendo en forma adicional la mezcla, y moldeándola. El mezclado mencionado con anterioridad se conduce por métodos generalmente conocidos, por ejemplo, mezclado, tejido y similar. En forma específica, cuando se forma una preparación de liberación inmediata, por ejemplo, en una partícula, puede prepararse, de acuerdo con el mismo medio que en el antes mencionado método para preparar un núcleo de una preparación de liberación prolongada, mezcla los componentes un granulador vertical, tejedor universal (fabricado por Hata Tekkosho), granulador de lecho fluidificado FD-5S (fabricado por Powrex Corporación), y similares, y luego, granulo la mezcla por un método de granulación con extrusión en húmedo, método de granulación en lecho fluidificado y similares.

La preparación de liberación inmediata obtenida de este modo y la preparación de liberación prolongada puede producirse en productos o en productos apropiadamente unidos con los excipientes de preparación y similares, por separado, por un método normal, luego, pueden administrarse en forma simultánea o pueden administrarse en combinación en cualquier intervalo de administración, o pueden realizarse en una preparación para administración oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina, comprimido, cápsula y similares) o en una preparación para administración oral unidos apropiadamente con excipientes de preparación y similares. También puede permitirse que se realicen en gránulos o partículas finas, y se envasen en la misma cápsula que se usará como una preparación para administración oral.

[3] Agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido y su preparación de lo mismo

Los agentes desintegrantes sublinguales, bucales o intraorales rápidos pueden ser una preparación sólida tales como comprimido y similares, o pueden ser un parche de membrana a la mucosa oral (película).

Como el agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido, es preferible una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. También puede contener agentes auxiliares tales como un lubricante, agente de isotonicidad, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante y similares. Además, para una rápida absorción y amento de eficacia de uso *in vivo*, también pueden incluirse β-ciclodextrina o derivados de β-ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina y similares) y similares.

Como el excipiente mencionado con anterioridad, se enumeran lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y similares. Como el lubricante, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares se enumeran, y particularmente, estearato de magnesio y sílice coloidal son preferibles. Como el agente de isotonicidad, cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y similares se enumeran, y particularmente, manitol es preferible. Como el vehículo hidrofílico, se prefieren los vehículos hidrofílicos expandibles tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona entrecruzable, ácido silícico anhidro liviano, ácido silícico, difosfato de calcio, carbonato de calcio y similares se enumeran, y particularmente, celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina y similares). Como el polímero dispersable en agua, se enumeran gomas (por ejemplo, goma tragacanto, goma acacia, goma ciamoposis), alginatos (por

ejemplo, alginato de sodio), derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, soluble en agua almidón, ácidos poliacrílicos (por ejemplo, Carbomer), ácido polimetacílico, polivinilo alcohol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofil, ácido ascórbico, palmitatos y similares, y hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y similares son preferibles. Particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa es preferible. Como el estabilizante, cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y similares se enumeran, y particularmente, ácido cítrico y ácido ascórbico son preferibles.

El agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido puede producirse por mezcla el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente por un método conocido *per se*. Además, si se desea, los agentes auxiliares mencionados con anterioridad tales como un lubricante, agente de isotonicidad, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, colorante, agente edulcorante, conservante y similares pueden mezclarse. El agente desintegrante sublingual, bucal o intraoral rápido se obtiene por mezcla los componentes mencionados con anterioridad en forma simultánea o en un intervalo de tiempo, luego sometiendo la mezcla a moldeado para formar comprimidos bajo presión. Para obtener la dureza apropiada, puede permitirse que los materiales se humedezcan usando un solvente tal como agua, alcohol y similares si se desea antes o después del proceso de modalidad del comprimido, y después de moldear, los materiales se secan, para obtener un producto.

En el caso de moldear en un parche para la membrana mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersable en agua mencionado con anterioridad (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y similares se disuelven en un solvente tales como agua y similares, y la solución resultante se lamina para producir una película. Además, los aditivos tales como un plastificante, estabilizante, antioxidante, conservante, colorante, amortiguador, agente edulcorante y similares también pueden agregarse. Para impartir la elasticidad apropiada a la película, glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol y similares pueden incluirse, o para potenciar la adhesión de la película en un recubrimiento de membrana de mucosa intraoral, un polímero bio-adhesivo (por ejemplo, policarbofil, carbopol) también pueden incluirse. En el laminado, se vierte una solución en la superficie que no tiene adhesivo, se asperja hasta obtener un espesor uniforme (preferiblemente, aproximadamente 10 hasta 1000 micrones) con el uso de una herramienta de aplicación tal como un bisturí y similares, luego, la solución se seca para formar una película. Puede ser ventajoso que la película formada de esta manera se seque a temperatura ambiente o bajo calor, y se corta en el área deseada.

Como el agente desintegrante rápido intraoral preferible, se enumeran agentes de dosificación de separación rápida sólidos compuestos de un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y se enumeran un vehículo soluble en agua o que se difunde en agua que es inerte para el compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo de red se obtiene por sublimación un solvente de la composición sólida formada por una solución

preparada por disolución el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un solvente apropiado.

Se prefiere que la composición de un agente desintegrante rápido oral contenga un agente formador de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

Ejemplos de agente formador de matriz incluyen gelatinas, dextrinas, proteínas animales o proteínas vegetales tales como soja, trigo, y proteína de semilla de y psilio y similares; sustancias de caucho tales como de goma arábiga, goma guar, agar, goma xántica y similares; polisacáridos; ácidos algínico; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolida y similares; sustancias derivadas de un complejo gelatina - goma arábiga, y similares. Además, sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales inorgánicas tales como sodio fosfato, cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; amino ácidos que tienen 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y similares, están contenidos.

Un o más de los agentes formadores de matriz pueden introducirse en una solución o suspensión antes de la solidificación. Tal agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente mientras que un tensioactivo que se excluye. Los agentes formadores de matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición de difusión, además para la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente aglutinante, colorante, agente de control del pH, agente saborizante, agente edulcorante, agente enmascarador de sabor y similares. Como el colorante apropiado, se enumeran óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y colorantes de FD & C tales como azul FD & C 2, Rojo FD & C 40 y similares fabricados por Ellis y Everard. Algunos ejemplos del agente saborizante apropiado incluyen menta, arándano, licor, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, sabor a uva y combinaciones de los anteriores. Algunos ejemplos del agente de control de pH apropiado incluyen ácido cítrico, tartárico, fosfórico, clorhídrico y maleico. Algunos ejemplos del agente edulcorante apropiado incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina y similares. Algunos ejemplos del agente enmascarador de sabor apropiado incluyen sodio bicarbonato, resina de intercambio de iones, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias adsorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad usualmente desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso, y se prefieren las preparaciones (tales como el agente bucal, sublingual antes mencionado y similares) que pueden disolverse en un 90% o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 min, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 min, con mayor preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 min, y preparaciones de desintegración intraoral rápida que se desintegran dentro del intervalo de 1 a 60

seg., preferiblemente de 1 a 30 seg., preferiblemente adicional de 1 a 10 seg., luego de colocarse en la cavidad oral.

El contenido del antes mencionado excipiente en la preparación completa es desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 99% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 90% en peso. El contenido de β-ciclodextrina o derivado de β-ciclodextrina en la preparación completa es desde 0 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en la preparación completa es desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente de isotonicidad en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70% en peso. El contenido del vehículo hidrofílico en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizante en la preparación completa es desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente, desde aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación mencionada con anterioridad puede contener en forma adicional aditivos tales como un colorante, agente edulcorante, conservante y similares, si es necesario.

La dosificación de un agente combinado de la presente invención difiere dependiendo de la clase de un compuesto de la

presente invención, edad, peso corporal, condición, forma farmacológico, método de administración, período de administración y similares, y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente combinado se administra por vía intravenosa, a una dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, con mayor preferencia aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 1.5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces divididas durante el día. Por supuesto, dado que la dosis como se describió con anterioridad varía dependiendo de varias condiciones, cantidades menores que la dosificación antes mencionada en ocasiones pueden ser suficientes, además, tienen que administrarse a veces cantidades por encima del intervalo.

La cantidad del fármaco concomitante puede determinarse en cualquier valor salvo que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosificación diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la severidad del síntoma, la edad, el sexo, el peso corporal, la diferencia en sensibilidad del sujeto de administración, el período de administración, el intervalo y naturaleza, farmacia, clase de la preparación farmacéutica, la clase de ingrediente efectivo, y similares, y no se restringe en forma particular, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de oral administración por ejemplo, usualmente desde aproximadamente 0.001 a 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.01 a 500 mg, preferiblemente adicional desde aproximadamente 0.1 a 100 mg, por 1 kg peso corporal de un

mamífero, que usualmente se administra de una a 4 veces divididas durante el día.

En la administración de un agente combinado de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse luego de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse luego de la administración del compuesto de la presente invención, aunque puedan administrarse en forma simultánea. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del componente efectivo que se administrará, la forma farmacológica y el método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en donde compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de desde 1 min hasta 3 días, preferiblemente desde 10 min hasta 1 día, con mayor preferencia desde 15 min hasta 1 hrs luego de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en donde el fármaco concomitante se administra dentro del intervalo de tiempo desde 1 min hasta 1 día, preferiblemente desde 10 min hasta 6 hrs, con mayor preferencia desde 15 min hasta 1 hrs luego de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferible, por ejemplo, el fármaco concomitante que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 0.001 a 200 mg/kg, y aproximadamente 15 min más tarde, el compuesto de la presente invención que se ha moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 0.005 hasta 100 mg/kg.

Además, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención puede usarse en forma concurrente con un tratamiento no farmacológico. Para ser precisos, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención puede combinarse con un tratamiento no farmacológico tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva usando angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia, y similares.

Por ejemplo, mediante el uso del compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes o después de una cirugía y similares, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres clases de éstos, pueden lograrse efectos tales como prevención de la emergencia de resistencia, prolongación de la Sobrevida Sin Enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia del cáncer, prolongación de la vida y similares.

Además, es posible combinar un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención con una terapia de soporte [(i) administración de antibiótico (por ejemplo, tipo β-lactama tales como pansporina y similares, tipo macrólida tales como claritromicina y similares etc.) para la complicación con varias enfermedades infecciosas, (ii) administración de transfusión de alto contenido calórico, preparación de aminoácidos o preparación general de vitaminas para la mejora de deficiencias de nutrición, (iii) administración de morfina para mitigación del dolor, (iv) administración de un agente farmacéutico para aliviar los efectos colaterales tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de la concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares

y (v) administración de un agente farmacéutico para suprimir la resistencia del cáncer a fármacos múltiples y similares].

Con preferencia, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se administra por vía oral (incluyendo preparaciones de liberación prolongada), por vía intravenosa (incluyendo bolos, infusiones y clatratos), por vía subcutánea e intramuscular (incluyendo bolos, infusiones y preparaciones de liberación prolongada), por vía transdérmica, por vía intraoral o proximal antes o después de conducir el tratamiento descrito con anterioridad.

Como un período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse 1 vez aproximadamente 30 min hasta 24 hrs antes de la cirugía, etc., ó en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De este modo, la cirugía, etc. puede conducirse fácilmente porque, por ejemplo, un tejido con cáncer se reduciría por la administración del compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

Como período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención luego de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse reiteradamente durante algunas semanas hasta 3 meses, aproximadamente 30 min hasta 24 hrs luego de la cirugía, y similares. De este modo, potencia el efecto de la cirugía, etc. mediante administración el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención luego de la cirugía, y similares.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación

con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales, que no se construyen como limitativos.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la pureza de los compuestos se midió en las siguientes condiciones de HPLC.

dispositivo de medición: sistema SHIMADZU Corporación LC-10 Avp

columna: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μm, 2.0 X 50 mm

solvente: Solución A; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene agua,

Solución B; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (Solución A/Solución B=90/10), 4.00 min (Solución A/Solución B=5/95), 5.50 min (Solución A/Solución B=5/95), 5.51 min (Solución A/Solución B=90/10), 8.00 min (Solución A/Solución B=90/10)

Volumen de inyección: 2 ml

caudal de flujo: 0.5 ml/min

Método de detección: UV 220 nm

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la purificación de los compuestos por HPLC preparativa se realizó en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μm, 50 X 20 mm

método de detección: UV 220 nm

solvente: Solución A; 0.1% ácido trifluoroacético-que contiene agua,

Solución B; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: ejemplo representativo 0.00 min (Solución

A/Solución B=98/2), 1,00 min (Solución A/Solución B=98/2), 5.20 min (Solución A/Solución B=0/100), 6.40 min (Solución A/Solución B=0/100), 6.50 min (Solución A/Solución B=98/2), 6.60 min (Solución A/Solución B=98/2), caudal de flujo: 25 ml/min, ó 0.00 min (Solución A/Solución B= 90/10), 1,00 min (Solución A/Solución B= 90/10), 4.00 min (Solución A/Solución B= 10/95), 8.50 min (Solución A/Solución B= 10/95), 8.60 min (Solución A/Solución B= 90/10), 8.70 min (Solución A/Solución B= 90/10)

caudal de flujo: 20 ml/min

2) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 X 50 mm (YMC)

solvente: SOLUCIÓN A; 10 mM carbonato de amonio que contiene agua,

SOLUCIÓN B; acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 2.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 4.02 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 8.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5)

3) dispositivo de medición: Gilson Company Inc., High Thrsoughput Purification System

columna: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 X 50 mm (YMC)

solvente: SOLUCIÓN A; 0.1% ácido trifluoroacético que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 0.1% ácido trifluoroacético-que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 1.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 5.20 min (SOLUCIÓN

A/SOLUCIÓN B=60/40), 5.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6.50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 6.60 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2)

volumen de inyección: 500 ml, caudal de flujo: 20 ml/min, método de detección: UV 220 nm, 254 nm

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de masa (EM) se midió en las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Micromass platform II o Aguas ZMD

método de ionización: Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI o método de ionización por impacto de electrones (Ionización por Electroaspersión: Electron Spray Ionization: ESI)

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de masa por HPLC (LC-EM) se midió en las siguientes condiciones.

1) dispositivo de medición: Micromass ZMD, Agilent Technologies HP1100 y 1200 LC/EMD

columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 1.5 X 35 mm

solvente: SOLUCIÓN A; 0.05% ácido trifluoroacético que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 0.04% ácido trifluoroacético que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: 0.00 min (Solución A/Solución B=90/10), 2.00 min (Solución A/Solución B=5/95), 2.75 min (Solución A/Solución B=5/95), 2.76 min (Solución A/Solución B=90/10), 3.45 min (Solución A/Solución B=90/10)

volumen de inyección: 2 ml

caudal de flujo: 0.5 ml/min

método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de ionización por impacto de electrones (Ionización por Electro Comopersión: ESI)

2) dispositivo de medición: Sistema Waters, 4-ch LC/EM con MUX

columna: CAPCELL PAK C18 UG-120, S-3 μm, 1.5 X 35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

solvente: SOLUCIÓN A; 5 mM acetato de amonio que contiene agua,

SOLUCIÓN B; 5 mM acetato de amonio-que contiene acetonitrilo

ciclo gradiente: gradiente: 0.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 2.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 3.01 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0), 3.30 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=100/0)

volumen de inyección: 2 ml, caudal de flujo: 0.5 ml/min, método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de Ionización por Electro Compersión (ESI)

modo de administración: barrido completo (iones positivos + negativos)

intervalo del valor de masa medida: m/z=150-750

El espectro ^{1}H-RMN se midió usando tetrametilsilano como el estándar interno, usando BRUKER AVANCE DPX-300 (300 MHz), AV300 (300 MHz), AV400 (400 MHz) y VARIAN Mercury-300 (300 MHz), y todos los valores de δ se expresan en ppm.

Como el aparato de reacción con microondas, se usó Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.

Salvo que se especifique de otro modo, el valor numérico de solvente mixto muestra una relación de mezclado en volumen de cada solvente. Salvo que se especifique de otro modo, % significa % en peso. Mientras que la temperatura ambiente (temperatura ambiente) en la presente especificación significa una temperatura

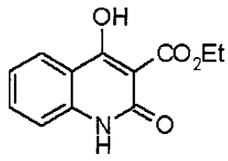
de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C, esta no es particularmente limitada en forma estricta.

Otras abreviaturas usadas en la especificación significan lo siguiente:

s:	singulete
d:	duplete
t:	triplete
q:	cuarteto
m:	multiplete
sext:	sexteto
br:	amplio
J:	Constante de acoplamiento
Hz:	Hertz
$CDCl_3$:	cloroformo deuterado
DEMO-d_6:	dimetil sulfóxido-d6
CD_3OD:	metanol deuterado
^{1}H-RMN:	resonancia nuclear magnética protónica
LC/EM:	espectro de cromatografía líquida-espectrometría de masa
DMF:	N,N-dimetilformamida
DEMO:	dimetil sulfóxido
THF:	tetrahidrofurano
WSCD:	soluble en agua carbodiimida (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) clorhidrato
HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
boc:	*terc*-butoxicarbonilo
K_2CO_3:	carbonato de potasio
M:	concentración molar

Ejemplo de Referencia 1.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

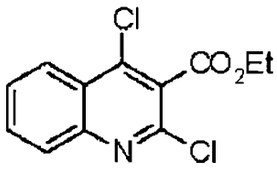


A una solución de antranilato de metilo (121 g, 0.8 mol) y malonato de dietilo (128 g, 0.8 mol) en etanol (900 ml) se agregó una solución al 20% (274 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el etanol, y la mezcla se agitó a 14°C durante 12 hrs. Luego de enfriar, el sólido obtenido se lavó con dietil éter, y disolvió en agua. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5 N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (161 g, 86%) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.19 - 7.29 (2H, m), 7.63 (1H, td, J = 7.8, 1,2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.51 (1H, s amplio), 13.40 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 2.

Producción de etil 2,4-dicloroquinolin-3-carboxilato.



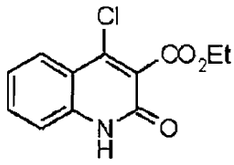
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (75 g, 0.32 mol) y oxicloruro de fósforo (200 ml) se agitó a 11°C durante 6 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y la mezcla se vertió en agua helada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó en forma consecutiva con solución acuosa 1

N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/5) para dar el compuesto del título (68 g, 79%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.71 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.85 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.2Hz).

Ejemplo de Referencia 3

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato

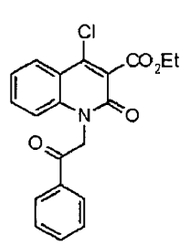


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (68.0 g, 0.25 mol) y acetato de sodio (21.7 g, 0.26 mol) en ácido acético (200 ml) se agitó a 12°C durante 20 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se agregó a agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (58.8 g, 94%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 12.41 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 4.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

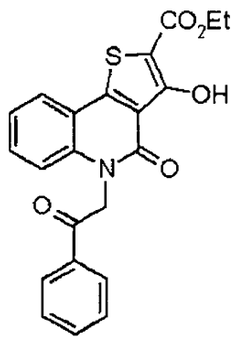


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 3 (10.0 g, 39.7 mmol) en DMF (160 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.7 g, 41.7 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó bromuro de fenacilo (8.7 g, 43.7 mmol) a la mezcla resultante enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hrs. La mezcla de reacción se agregó a agua (1.5 l), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/2 - 1/1) para dar el compuesto del título (10.5 g, 71%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.80 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.53 - 7.60 (3H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 8.06 - 8.13 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 5.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



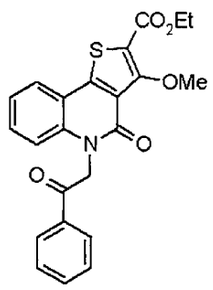
Una solución al 20% (17.2 g, 50.5 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (50 ml), tioglicolato de etilo (6.1 g, 50.5 mmol) se agregó a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (9.3 g, 25.3 mmol) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La

mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 ml), se agregó ácido clorhídrico 2 N (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.0 g, 96%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.25 - 4.35 (2H, m), 6.01 (2H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.55 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.00 - 8.07 (1H, m), 8.07 - 8.19 (2H, m), 10.40 - 10.65 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 6.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



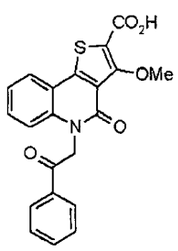
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (7.0 g, 17.1 mmol) y DBU (4.3 g, 18.3 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se agregó yodometano (4.0 g, 28.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs, y concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con solución mixta de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con solución mixta de acetato de etilo-dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.7 g, 79%) como un polvo verde pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz),

3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 7.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

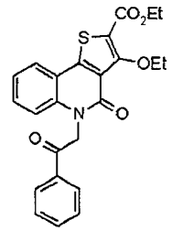


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 6 (5.7 g, 13.5 mmol) y solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (60 ml) en THF (200 ml)-etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (60 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó en forma consecutiva con agua y dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.2 g, 79%) como un polvo rosa pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.93 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8.

Producción de etil 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

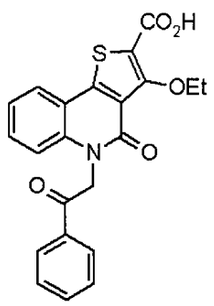


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (461 mg, 87%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (500 mg, 1.22 mmol) del Ejemplo de Referencia 5, DBU (280 mg, 1.84 mmol) y yodoetano (302 mg, 1.84 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.34 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 9.

Producción de ácido 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

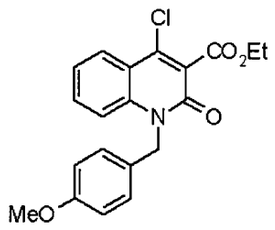


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (392 mg, 95%) se obtuvo como un polvo rosa pálido a partir del compuesto (440 mg, 1.01 mmol) del Ejemplo de Referencia 8.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 10.

Producción de etil 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

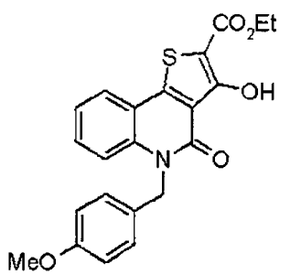


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (10.8 g, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10.0 g, 39.8 mmol) del Ejemplo de Referencia 3 y cloruro de 4-metoxibencilo (7.38 ml, 47.8 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.40 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.48 (2H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.69 - 7.75 (1H, m), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 11.

Producción de etil 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (10.4 g, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (10.6 g, 31.0 mmol) del Ejemplo de Referencia 10.

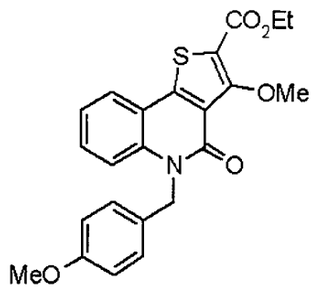
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.70 (3H, s), 4.32 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.53 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.66 (2H, m), 8.00 - 8.03 (1H, m), 10.77 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 12.

Producción de etil 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-

793

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

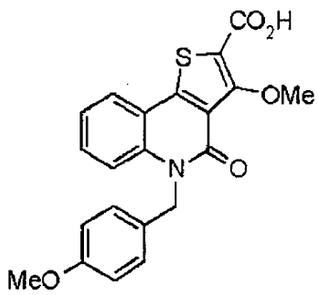


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (5.2 g, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (7.5 g, 19.8 mmol) del Ejemplo de Referencia 11.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.70 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.34 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.50 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.60 (2H, m), 8.01 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 13.

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

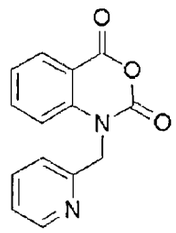


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (4.75 g, 98%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (5.0 g, 12.3 mmol) del Ejemplo de Referencia 12.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.70 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 13.40 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 14.

Producción de 1-(piridin-2-ilmetil)-2H-3,1-benzooxazin-2,4(1H)-diona.

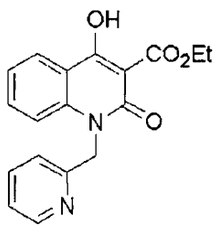


A una solución de anhídrido isatoico (25.4 g, 0.156 mol) en DMF (300 ml) se agregaron 2-(clorometil)piridina clorhidrato (28.1 g, 0.171 mol) y hidruro de sodio (66% en aceite, 12.5 g, 0.34 mol) enfrió con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 42 hrs. Se agregó agua (750 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se recristalizó a partir de acetona-diisopropil éter para dar el compuesto del título (13.4 g, 34%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 5.36 (2H, s), 7.24 - 7.34 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5 Hz), 7.77 (1H, td, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.50 (1H, ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 15.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



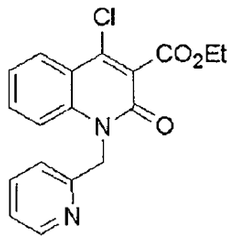
A una solución de malonato de dietilo (15.6 g, 97.3 mmol) en DMF (90 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.60 g, 72 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 14 (16.5 g, 64.9 mmol) se agregó a la mezcla resultante en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a 12°C

durante 6 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, agua helada se agregó al residuo y la mezcla se lavó con dietil éter. La fase acuosa se alcalinizó débilmente con ácido clorhídrico 5N (8 ml) enfrió con hielo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (12,8 g, 60%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.53 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.61 (2H, s amplio), 7.12 - 7.18 (2H, m), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.51 - 7.59 (2H, m), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 8.56 (1H, dd, *J* = 5.3, 2.0 Hz), 14.53 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 16.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



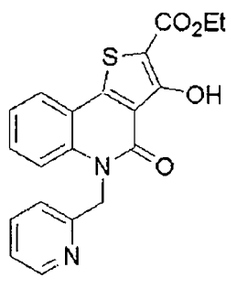
A una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 15 (16.1 g, 49.6 mmol) y tolueno (50 ml) se agregó oxicloruro de fósforo (12 ml, 0.13 mol), y la mezcla se agitó a 11°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el solvente se eliminó por decantación. Se agregó agua al residuo y la mezcla se lavó con dietil éter. La fase acuosa se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 - 3/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (2.54

g, 15%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.64 (2H, s amplio), 7.15 - 7.26 (2H, m), 7.31 (1H, ddd, *J* = 8.2, 5.9, 2.3 Hz), 7.52 - 7.63 (3H, m), 8.06 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz), 8.56 (1H, ddd, *J* = 4.7, 1.9, 0.8 Hz).

Ejemplo de Referencia 17.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

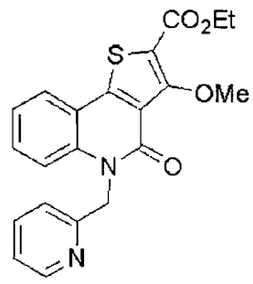


Una solución al 20% (4.51 g, 13 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (15 ml), y tioglicolato de etilo (1.74 ml, 15.9 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (2.27 g, 6.62 mmol) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (3.2 ml) enfrió con hielo, y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con etanol para dar el compuesto del título (2.50 g, 99%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.69 (2H, s amplio), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.39 (1H, ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.5 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 7.7, 1.8 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.57 (1H, ddd, *J* = 4.9, 1.6, 0.8 Hz), 10.68 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 18.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

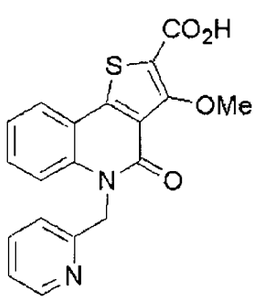


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 17 (2.26 g, 5.94 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.06 ml, 7.09 mmol), y se agregó yodometano (0.74 ml, 12 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs, se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, 0.5 N solución de hidróxido de sodio y agua, se segó paso a través de gel de sílice alcalino (eluido con acetato de etilo), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.16 g, 50%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.17 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.70 (2H, s amplio), 7.14 - 7.26 (3H, m), 7.35 (1H, ddd, J = 8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 7.57 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 7.7, 1.5, 0.3 Hz), 8.57 (1H, ddd, J = 5.0, 2.0, 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 19.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

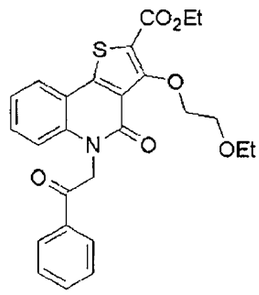


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (1.21 g, 3.07 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.2 ml, 6.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, etanol (5 ml) se agregó y la mezcla se agitó adicionalmente durante 135 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (6.0 ml), y cloroformo y agua se agregaron. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de cloroformo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.11g, 99%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.96 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.23 - 7.33 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.4 Hz), 7.73 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.97 - 8.02 (1H, m), 8.45 - 8.48 (1H, m), 13.38 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 20.

Producción de etil 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



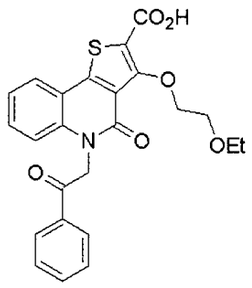
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 5 (1.35 g, 3.31 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron DBU (1.48 ml, 9.90 mmol) y 2-bromoetiletil éter (1.12 ml, 9.93 mmol), y la mezcla se agitó a 6°C durante 30 hrs. Cloroformo y agua se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica

combinada se lavó con solución 0.5 N de hidróxido de sodio y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 2/3) y se recristalizó a partir de diclorometan-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.36 g, 86%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.56 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.89 (2H, dd, *J* = 5.5, 4.6 Hz), 4.40 (2H, q. *J* = 7.1 Hz), 4.45 (2H, dd, *J* = 5.5, 4.6 Hz), 5.85 (2H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.21 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.4 Hz), 7.51 - 7.58 (2H, m), 7.63 - 7.69 (1H, m), 7.86 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.07 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 21.

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



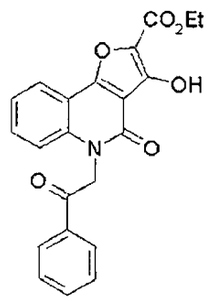
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 20 (1.20 g, 2.50 mmol) en THF (16 ml) y etanol (16 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.0 ml, 5.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se agregó agua. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (1.09 g, 97%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.40 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.71 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.30 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 5.97 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.7

Hz), 7.54 - 7.66 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 13.27 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 22.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

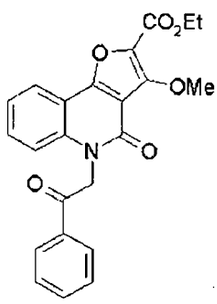


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (1.10 g, 69%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (1.50 g, 4.06 mmol), una solución al 20% (2.76 g, 8.11 mmol) de etóxido de sodio en etanol y glicolato de etilo (1.01 g, 9.73 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.35 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.96 (2H, s), 7.39 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 9.80 – 11.10 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 23.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



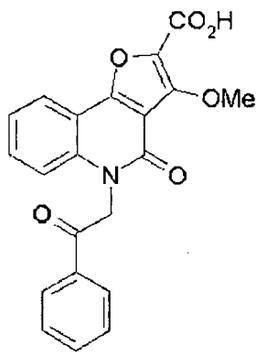
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (250 mg, 23%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 22 (1.05 g, 2.68 mmol), DBU (612 mg, 4.02 mmol) y yodometano (250 µl, 4.02 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.14 (3H, s), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.99 (2H, s), 7.39 - 7.35 (1H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.62 - 7.68 (3H, m), 7.74 - 7.80 (1H, m), 8.09 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 24.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

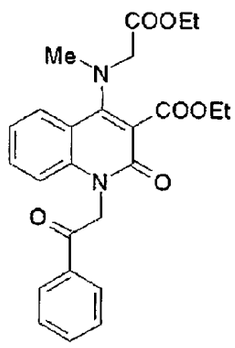


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (160 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 23 (240 mg, 0.592 mmol), solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (1.0 ml) y etanol (14 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.12 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.62 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 12.60 - 14.10 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 25.

Producción de etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

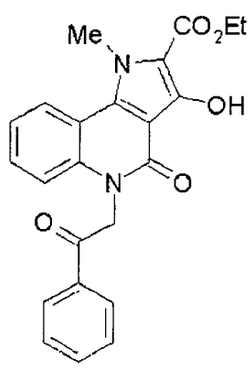


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (24.1 g, 65.2 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (12.0 g, 78.2 mmol), trietilamina (18.1 ml, 130 mmol) y etanol (200 ml) se agitó a 85°C durante 15 hrs, etil éster de sarcosina, clorhidrato (3.00 g, 19.6 mmol) y trietilamina (18.1 ml, 130 mmol) se agregaron en forma adicional, y la mezcla se agitó a 85°C durante 7 hrs. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (24.6 g, 84%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 - 1.31 (6H, m), 2.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.15 - 4.31 (4H, m), 5.87 (2H, s), 7.31 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.65 (3H, m), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.12 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 26.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

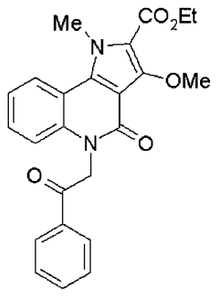


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (1.25 g, 2.77 mmol), una solución al 20% (1.23 g, 3.33 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (25 ml) se agitó a 55°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, ácido clorhídrico 1N (5 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, etanol y acetato de etilo, y se recristalizó a partir de dimetilformamida-etanol para dar el compuesto del título (760 mg, 68%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.30 - 4.38 (5H, m), 5.93 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 - 7.53 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.34 - 8.37 (1H, m), 9.00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 27.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



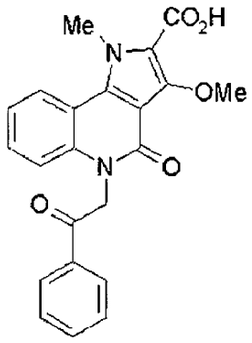
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (420 mg, 55%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 26 (740 mg, 1.83 mmol), DBU (410 µl, 2.74 mmol) y yodometano (171 µl, 2.74 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.29 - 4.37 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 - 7.53 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 28.

804

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

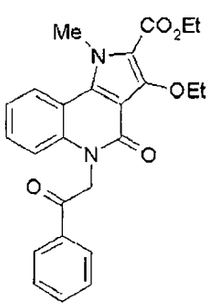


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (345 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 27 (405 mg, 0.968 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1.5 ml) y etanol (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.88 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 12.92 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29.

Producción de etil 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

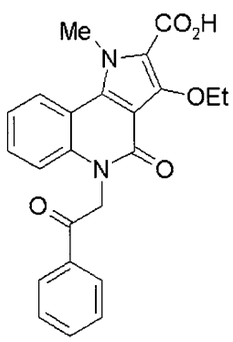


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (2,10 g, cuant.) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (1.90 g, 4.70 mmol) del Ejemplo de Referencia 26, DBU (1.05 ml, 7.05 mmol) y yodoetano (564 µl, 7.05 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 - 1.37 (6H, m), 4.16 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.29 - 4.36 (5H, m), 5.95 (2H, s), 7.27 - 7.39 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 30.

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

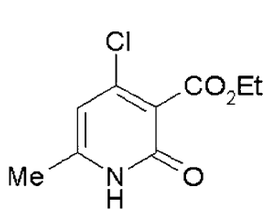


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (1.62 g, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (1.95 g, 4.51 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (2.0 ml) y etanol (14 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.16 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.27 - 7.39 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 12.83 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 31.

Producción de etil 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



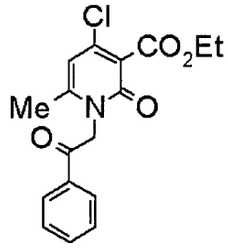
806

Una mezcla de etil 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (3.00 g, 15.2 mmol), oxicloruro de fósforo (7.75 ml), cloruro de n-butiltrietilamonio (1 3.8 g, 60.8 mmol) y acetonitrilo (60 ml) se agitó a 4°C durante 30 min y en condiciones de reflujo durante 30 min. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con solución mixta de acetato de etilo-hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.45 g, 44%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.26 (1H, s), 12.29 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 32.

Producción de etil 4-cloro-6-metil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



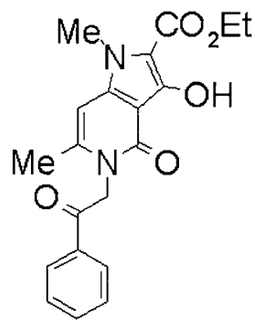
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 31 (9.00 g, 41.7 mmol), carbonato de potasio (17.3 g, 125 mmol), bromuro de fenacilo (16.6 g, 83.5 mmol) y DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato

de etilo/hexano=1/9 - 7/3) para dar el compuesto del título (3.18 g, 23%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.63 (2H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 7.61 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 33.

Producción de etil 3-hidroxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

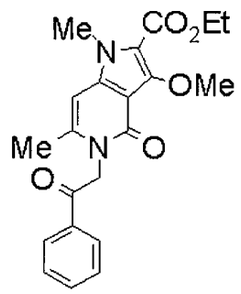


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 (2.00 g, 5.99 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (1.84 g, 12.0 mmol), trietilamina (4.98 ml, 36.0 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 8°C durante 15 hrs, se agregó una solución al 20% (3.5 ml) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 10°C durante 24 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se agregó ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH 3 - 4, y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo/THF para dar el compuesto del título (1.50 g, 68%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.26 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.57 (2 H, s), 6.52 (1 H, s), 7.54 - 7.67 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.03 - 8.18 (2 H, m), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 34.

Producción de etil 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

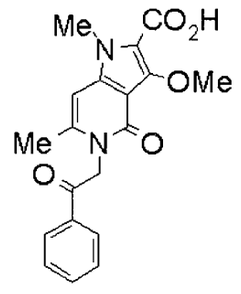


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (390 mg, 26%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (1.45 g, 3.94 mmol), DBU (882 µl, 5.90 mmol) y yodometano (367 µl, 5.90 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.05 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 35.

Producción de ácido 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



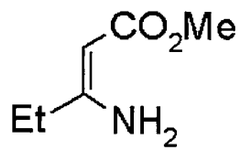
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (305 mg, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 34 (370 mg, 0.968 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s),

3.86 (3 H, s), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.74 (1 H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.11 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz), 12.50 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 36.

Producción de metil (2Z)-3-aminopenta-2-noato.

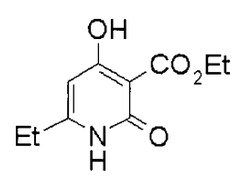


Una mezcla de 3-oxovalerato de metilo (75.0 g, 576 mmol), acetato de amonio (222g, 2.88 mol) y metanol (750 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua (500 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida, y se secó para dar el compuesto del título (68.5 g, 92%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.09 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 3.49 (3 H, s), 4.34 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 37.

Producción de etil 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



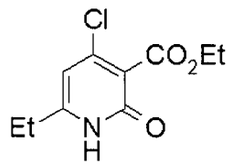
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 36 (50.0 g, 387 mmol) y malonato de dietilo (58.8 ml, 387 mmol) en etanol (400 ml) se agregó una solución al 20% (133 g) de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se agitó a 15°C durante 15 hrs mientras que se evaporó el etanol. Luego de enfriar, el sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y

se disolvió en agua. Se eliminó por filtración el material insoluble, el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (36.4 g, 45%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.42 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, s amplio), 12.57 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 38.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

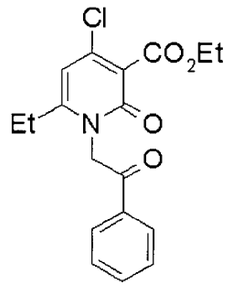


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 37 (15.0 g, 71.0 mmol) y oxicloruro de fósforo (19.9 ml, 213 mmol) se agitó a 8°C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua helada al residuo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (9.80 g, 60%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.44 - 2.55 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.26 (1 H, s), 12.28 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 39.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

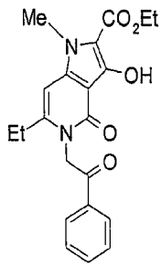


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título (1.00 g, 7%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (9.50 g, 41.4 mmol), carbonato de potasio (13.7 g, 99.2 mmol), bromuro de fenacilo (9.88 g, 49.6 mmol) y DMF (100 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.62 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.25 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.05 - 8.13 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 40.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



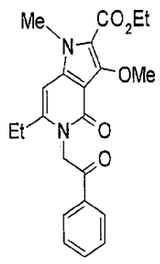
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 39 (950 mg, 2.73 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (839 mg, 5.46 mmol), trietilamina (2.27 ml, 16.4 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 8°C durante 10 hrs, se agregó trietilamina (2.27 ml, 16.4 mmol) en forma adicional, y la mezcla se agitó a 10°C durante 15 hrs. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/1) para dar el compuesto del título (698 mg, 67%) como un sólido marrón.

B12

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.56 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.55 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.68 - 7.79 (1 H, m), 8.00 - 8.21 (2 H, m), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 41.

Producción de etil 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

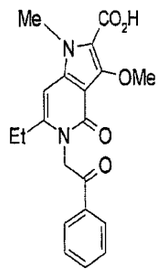


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (156 mg, 23%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (650 mg, 1.70 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.67 - 7.82 (1 H, m), 8.03 - 8.19 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 42

Producción de ácido 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

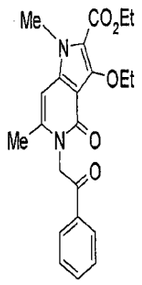


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (110 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 41 (150 mg, 0.378 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.57 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 5.58 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.67 - 7.86 (1 H, m), 7.97 - 8.31 (2 H, m), 12.51 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 43.

Producción de etil 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

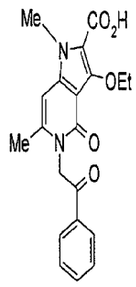


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (560 mg, 52%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (1.00 g, 2.71 mmol) y yodoetano (326 µl, 4.07 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.24 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 44.

Producción de ácido 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

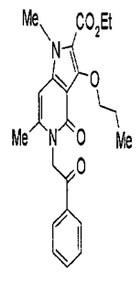


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (380 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 43 (550 mg, 1.39 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.16 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.03 - 8.16 (2 H, m), 12.38 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 45.

Producción de etil 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

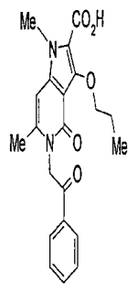


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (152 mg, 18%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto (750 mg, 2.04 mmol) del Ejemplo de Referencia 33, y 1-bromopropano (277 µl, 3.05 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.94 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.57 - 1.73 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.26 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 46.

Producción de ácido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

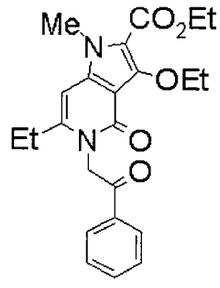


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (105 mg, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 45 (140 mg, 0.341 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.88 - 0.94 (3 H, m), 1.58 - 1.67 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, *J* = 6.6 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.69 - 7.77 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 47.

Producción de etil 6-etil-3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



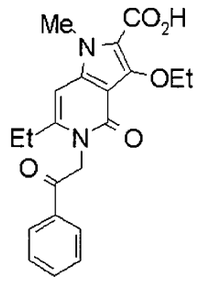
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (330 mg, 0.863 mmol), carbonato de potasio (715 mg, 5.18 mmol), yodoetano (138 µl, 1.73 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se

recolectó por filtración, y secó para dar el compuesto del título (189 mg, 46%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.35 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.10 - 4.19 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.07 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 48.

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

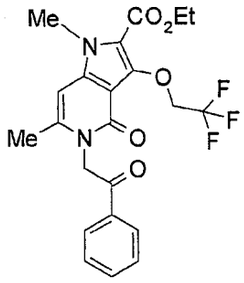


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 47 (160 mg, 0.390 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (74.0 mg, 50%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.25 (6 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.57 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.15 (2 H, m), 12.35 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 49.

Producción de etil 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

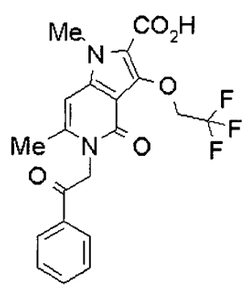


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (750 mg, 2.04 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (603 µl, 6.12 mmol), fluoruro de potasio (119 mg, 2.04 mmol) y dimetil sulfóxido (10 ml) se agitó a 10°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (125 mg, 14%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.19 - 4.31 (2 H, m), 4.84 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.64 (2 H, s), 6.66 (1 H, s), 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 50.

Producción de ácido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 49 (110 mg, 0.244 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1

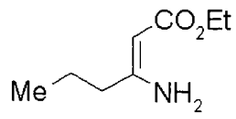
816

ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 6N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (78.0 mg, 76%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.29 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.63 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m), 12.57 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 51.

Producción de etil (2Z)-3-aminohex-2-enoato.

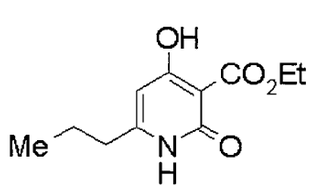


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 36, el compuesto del título (109 g, cuant.) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir de 3-oxohexanoato de etilo (100 g, 632 mmol), acetato de amonio (244 g, 3.16 mmol) y metanol (750 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.11 - 1.17 (3 H, m), 1.42 - 1.58 (2 H, m), 2.00 - 2.07 (2 H, m), 3.96 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.30 (1 H, s), 6.90 (1 H, s amplio), 7.73 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 52.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-6-n-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



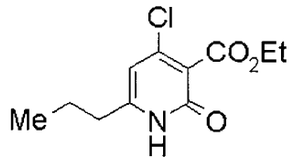
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 37, el compuesto del título (27.5 g, 34%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 51 (50.0

g, 0.387 mmol), malonato de dietilo (58.8 ml, 387 mmol) y etanol (400 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.49 - 1.65 (2 H, m), 2.38 (2 H, t), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, s), 12.56 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 53.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

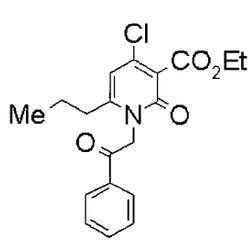


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 52 (37.0 g, 164 mmol) y oxicloruro de fósforo (45.9 ml, 493 mmol) se agitó a 8°C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y agua helada se agregó al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (17.6 g, 44%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.87 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.52 - 1.65 (2 H, m), 2.40 - 2.48 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.27 (1 H, s), 12.17 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 54.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



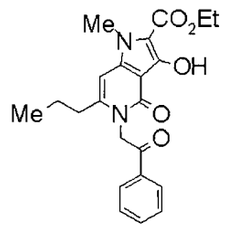
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el

compuesto del título (7.15 g, 28%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 53 (17.0 g, 69.8 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 3.07 g, 76.7 mmol), bromuro de fenacilo (16.7 g, 8 3.8 mmol) y DMF (150 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.91 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.47 - 1.64 (2 H, m), 2.55 - 2.66 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.80 (1 H, m), 8.06 - 8.17 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 55.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

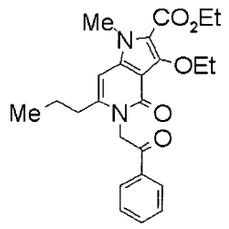


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 54 (7.00 g, 19.3 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (5.94 g, 38.7 mmol), trietilamina (29.7 ml, 193 mmol) y etanol (100 ml) se agitó durante 2 días en condiciones de reflujo. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó agua (200 ml) al residuo, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5N (3 ml). El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (5.70 g, 74%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.50 - 1.65 (2 H, m), 2.49 - 2.57 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.52 (2 H, s), 6.45 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.68 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m), 8.90 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 56.

Producción de etil 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

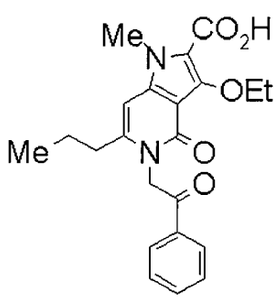


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 55 (1.00 g, 8.08 mmol), sulfato de dietilo (397 µl, 3.03 mmol), carbonato de potasio (1.05 g, 7.57 mmol) y acetona (20 ml) se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. Agua (30 ml) se agregó a la mezcla, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (876 mg, 82%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.23 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.52 - 1.66 (2 H, m), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.77 (1 H, m), 8.08 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 57.

Producción de ácido 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



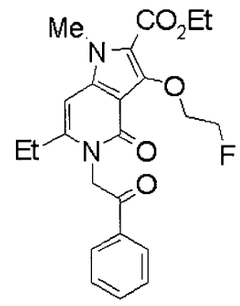
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 56 (850 mg, 2.00 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (2 ml) en etanol (14 ml) se agitó a 6°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N,

y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (705 mg, 89%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1,21 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.50 - 1.66 (2 H, m), 2.50 - 2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.16 (2 H, m), 12.42 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 58.

Producción de etil 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

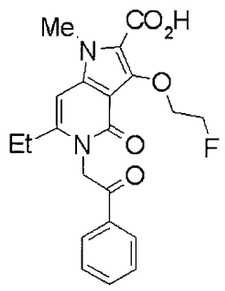


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (649 mg, 77%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (750 mg, 1.96 mmol), DBU (440 µl, 2.94 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (512 mg, 2.94 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1,19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.32 - 4.36 (1 H, m), 4.42 - 4.47 (1 H, m), 4.53 - 4.59 (1 H, m), 4.69 - 4.75 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 59.

Producción de ácido 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

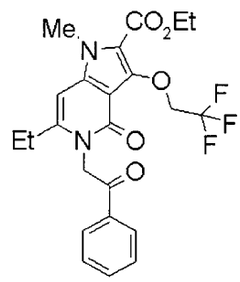


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 58 (620 mg, 1.45 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (470 mg, 56%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.32 - 4.36 (1 H, m), 4.42 - 4.47 (1 H, m), 4.54 - 4.59 (1 H, m), 4.70 - 4.74 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77 (1 H, m), 8.09 - 8.15 (2 H, m), 12.48 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 60.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (1.00 g, 2.61 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1.29 ml, 13.1 mmol), carbonato de cesio (4.27 g, 13.1 mmol) y dimetil sulfóxido (10 ml) se agitó a 10°C durante 5 hrs. La mezcla de reacción se

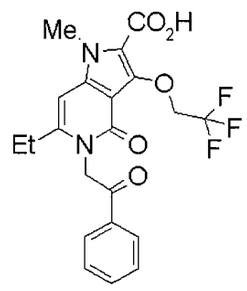
824

filtró, el filtrado se diluyó con ácido clorhídrico 1N (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; hexano/acetato de etilo=9/1 - 0/10) para dar el compuesto del título (278 mg, 23%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.56 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 61.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



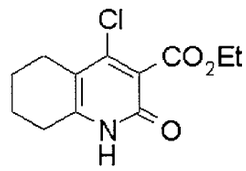
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 60 (270 mg, 0.581 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 5N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (235 mg, 93%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.77

(1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m), 12.74 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 62.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2.5.6.7.8-hexahidroquinolin-3-carboxilato.

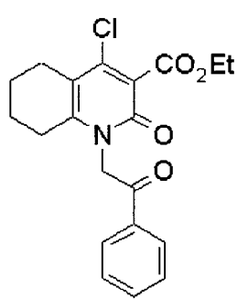


Una mezcla de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxilato (26.0 g, 110 mmol) y oxicloruro de fósforo (51.3 ml) se agitó a 13°C durante 1.5 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y ice se agregó al residuo. La mezcla se neutralizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con solución de hidrógeno carbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (4.65 g, 17%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 - 1.74 (4 H, m), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 2.51 - 2.57 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 12.09 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 63.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxilato.



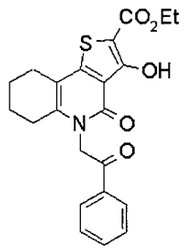
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el

compuesto del título (710 mg, 16%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 62 (3.00 g, 11.7 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 516 mg, 12.9 mmol) y bromuro de fenacilo (2.57 g, 12.9 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.60 - 1.80 (4H, m), 2.50 - 2.65 (4H, m), 4.26 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.66 (2H, s), 7.61 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.74 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.09 (2H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 64.

Producción de etil 3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

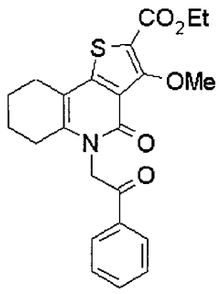


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (751 mg, 100%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 63 (690 mg, 1.85 mmol), 20% solución (1.26 g, 3.69 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (486 µl, 4.43 mmol) y etanol (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.65 - 1.85 (4H, m), 2.50 - 2.65 (4H, m), 4.28 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.72 (2H, s), 7.62 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 10.39 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 65.

Producción de etil 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

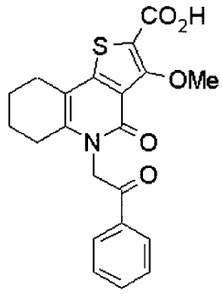


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (238 mg, 31%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 64 (740 mg, 1.80 mmol), yodometano (168 µl, 2.70 mmol), DBU (404 µl, 2.70 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.65 - 1.85 (4H, m), 2.45 - 2.65 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.67 (2H, s), 7.62 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.75 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 66.

Producción de ácido 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



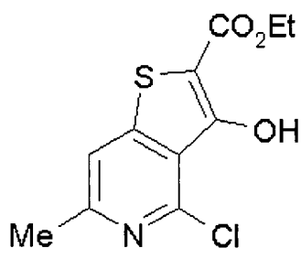
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 65 (220 mg, 0.517 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a 6°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, 79%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.66 - 1.88 (4H, m), 2.52 - 2.61 (4H, m), 3.86 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.62 (2H, t, *J* = 7.6 Hz),

7.70 - 7.79 (1H, m), 8.03 - 8.11 (2H, m), 13,12 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 67.

Producción de etil 4-cloro-3-hidroxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

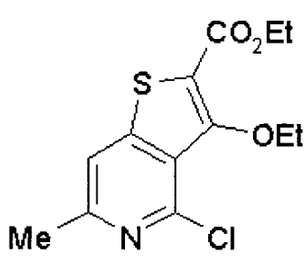


A una suspensión de etil 2,4-dicloro-6-metilpiridin-3-carboxilato (10.0 g, 42.7 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se agregaron carbonato de potasio (8.85 g, 64.1 mmol) y tioglicolato de etilo (4.68 ml, 42.7 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), ácido clorhídrico 6N (15ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y etanol-diisopropil éter (1/1), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.9 g, 94%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.87 (1H, s), 10.75 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 68.

Producción de etil 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



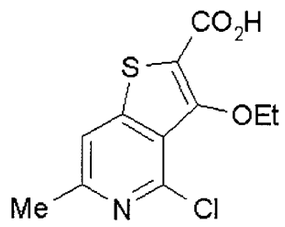
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (4.30 g, 78%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 67 (4.97 g, 18.3 mmol), DBU (4.10 ml, 27.3 mmol) y yodoetano (2.19 ml, 27.3 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.54 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.92 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 69.

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6-metiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

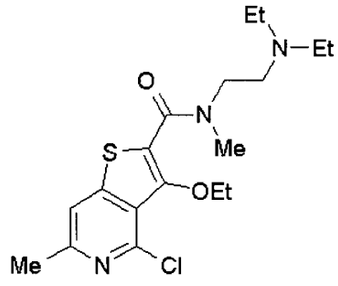


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 68 (4.30 g, 14.3 mmol) y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (15 ml) en THF (22 ml)-etanol (22 ml) se agitó durante 5 hrs en condiciones de reflujo. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (22 ml) y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.80 g, 97%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.54 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.90 (1H, s), 13.65 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 70.

Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



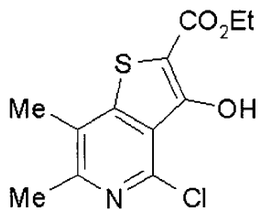
B30

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (800 mg, 59%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 69 (1.00 g, 3.68 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (773 µl, 4.78 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.65 - 1.10 (6H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.20-2.70 (6H, m), 2.53 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.35 - 3,65 (2H, m), 4.05 - 4.20 (2H, m), 7.89 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 71.

Producción de etil 4-cloro-3-hidroxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

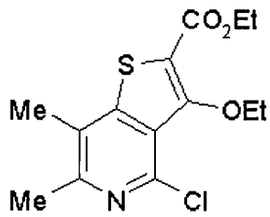


Una solución al 20% (1.73 g, 5.08 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (5 ml), se agregó y tioglicolato de etilo (610 mg, 5.08 mmol). Se agregó etil 2,4-dicloro-5.6-dimetilpiridin-3-carboxilato (630 mg, 2.54 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 2N (3 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El sólido obtenido se lavó con diisopropil éter-hexano, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (374 mg, 52%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.44 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 10.63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 72.

Producción de etil 4-cloro-3-etoxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

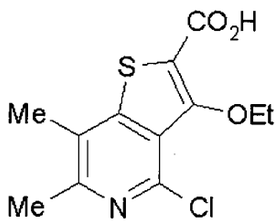


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (350 mg, 91%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 71 (350 mg, 1.22 mmol), DBU (380 mg, 2.02 mmol) y yodoetano (315 mg, 2.02 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.54 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.31 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.41 (2H, q, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 73.

Producción de ácido 4-cloro-3-etoxi-6.7-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 72 (250 mg, 0.80 mmol) y solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2 ml) en THF (2 ml)-etanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (210 mg, 92%) como un sólido blanco.

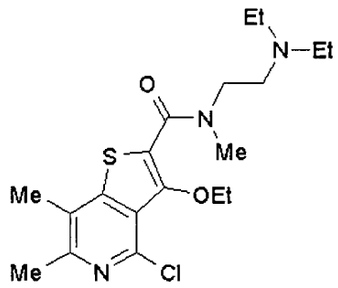
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (3H, t, *J* = 7.1 Hz),

832

2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 74.

Producción de 4-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6.7-trimetiltieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

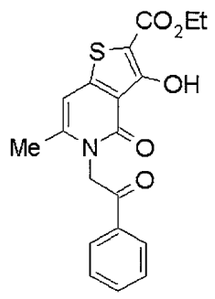


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 79%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 73 (210 mg, 0.73 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (144 mg, 1.10 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.30 - 2.50 (5H, m), 2.60 - 2.80 (7H, m), 3.19 (3H, s), 3.45 - 3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 75.

Producción de etil 3-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



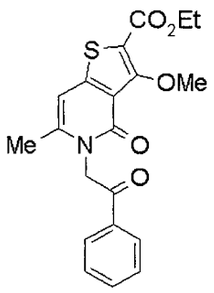
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (8.31 g, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 (8.50 g, 25.5 mmol), tioglicolato de etilo (6.70 ml, 61.1 mmol), una solución al 20% (17.3 g, 51.0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (100 ml).

833

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.33 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.71 (2 H, s), 6.93 (1 H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.62 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.69 - 7.83 (1 H, m), 8.01 - 8.21 (2 H, m), 10.34 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 76.

Producción de etil 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

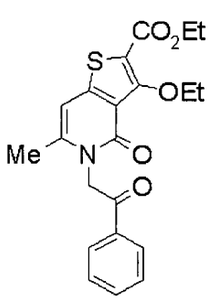


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 (3.00 g, 8.08 mmol), sulfato de dimetilo (4.58 ml, 48.4 mmol), carbonato de potasio (3.35 g, 24.2 mmol) y acetona (60 ml) se agitó durante 3 días en condiciones de reflujo. Se agregó agua (120 ml) a la mezcla, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua, etanol y acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.45 g, 79%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.31 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.66 (2 H, s), 6.85 (1 H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.58 - 7.67 (2 H, m), 7.70 - 7.80 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 77.

Producción de etil 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



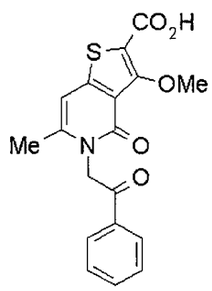
834

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (585 mg, 54%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 (1.00 g, 2.69 mmol), DBU (604 µl, 4.04 mmol) y yodoetano (323 µl, 4.04 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.23 - 1.35 (6 H, m), 2.31 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.27 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.67 (2 H, s), 6.84 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.57 - 7.67 (2 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 78.

Producción de ácido 3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

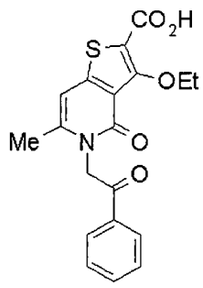


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (1.25 g, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 76 (2.00 g, 5.19 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3 ml) y etanol (21 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.31 (3 H, m), 3.86 (3 H, s), 5.66 (2 H, s), 6.83 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (2 H, m), 13.07 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 79.

Producción de ácido 3-etoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

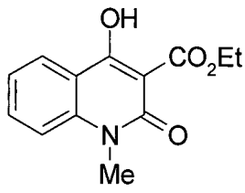


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (311 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (500 mg, 1.25 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.30 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.66 (2 H, s), 6.82 (1 H, s), 7.58 - 7.66 (2 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (2 H, m), 13.05 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 80.

Producción de etil 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



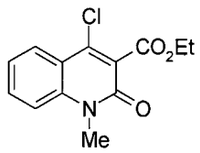
A una solución de malonato de dietilo (68.0 g, 0.425 mol) en DMF (400 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 10.8 g, 0.30 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min y a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó anhídrido N-metilisatoico (50.8 g, 0.287 mol) a la mezcla resultante en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a 12°C durante 3 hrs. Se agregó diisopropil éter (500 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por

filtración y se lavó con diisopropil éter. El sólido obtenido se suspendió en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (500 ml), se agregó ácido clorhídrico 5N (60 ml) gota a gota, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto del título (41.4 g, 58%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.51 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.23 - 7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.69 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 14.21 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 81.

Producción de etil 4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



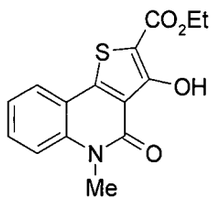
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 80 (58.0 g, 0.235 mol) y oxicloruro de fósforo (33 ml, 0.35 mol) se agitó a 11°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregaron agua helada y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución 1N de hidróxido de sodio (3 veces) y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (47.7 g, 76%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 4.48 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.35 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.0 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.68 (1H, ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

837

Ejemplo de Referencia 82.

Producción de etil 3-hidroxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

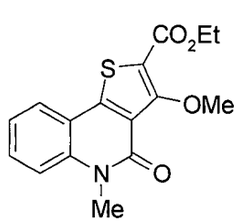


Una solución al 20% (23.2 g, 68 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (70 ml), se agregó tioglicolato de etilo (9.0 ml, 82 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 81 (9.04 g, 34.0 mmol) se agregó a esta mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (40 ml) enfrió con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de THF-diisopropil éter para dar el compuesto del título (9.12 g, 88%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, ddd, J = 7.9, 7.2, 0.8 Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.63 (1H, ddd, J = 8.6, 7.2, 1.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 10.76 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 83.

Producción de etil 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



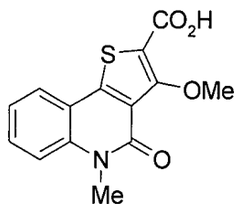
830

A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (3.04 g, 10.0 mmol) en DMF (30 ml) se agregó DBU (1.65 ml, 11 mmol), y se agregó yodometano (0.81 ml, 13 mmol) a la solución obtenida enfrió con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 hrs, se agregó agua y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Esto se disolvió en etanol con calor, se trató con carbón activado, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional dos veces con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de etanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.51 g, 48%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 - 7.31 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 8.7, 7.3, 1.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 84.

Producción de ácido 3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 83 (1.90 g, 5.99 mmol) en THF (20 ml) y etanol (20 ml) se agregó solución 5N de hidróxido de sodio (2.4 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (13 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y recristalizó

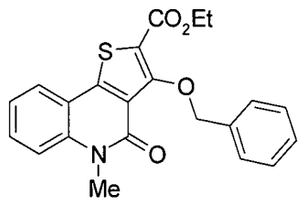
839

a partir de metanol para dar el compuesto del título (1.14 g, 66%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.66 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 3.95 (3H, s), 7.30 - 7.37 (1H, m), 7.58 - 7.71 (2H, m), 7.94 - 8.00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 85.

Producción de etil 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



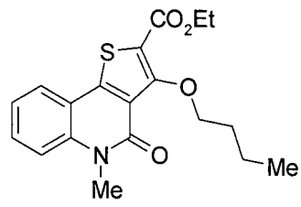
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DBU (0.592 ml, 3.96 mmol), y se agregó bencilbromuro (0.510 ml, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para dar el compuesto del título (980 mg, 75%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.36 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.34 (2H, s), 7.24 - 7.34 (5H, m), 7.59 (1H, ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.63 - 7.69 (2H, m), 7.85 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 86.

840

Producción de etil 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

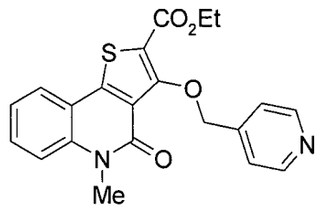


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DBU (0.592 ml, 3.96 mmol), y se agregó 1-yodobutano (0.488 ml, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2 - 2/1) para dar el compuesto del título (1.05 g, 89%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50 - 1.66 (2H, m), 1.87 - 1.99 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.27 (1H, ddd, J = 8.0, 7.1, 0.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 87.

Producción de etil 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

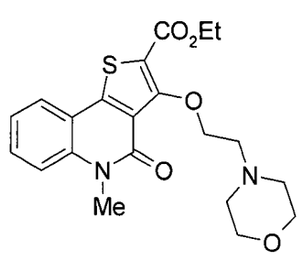


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.18 ml, 7.89 mmol), y 4-(clorometil)piridina clorhidrato (704 mg, 4.29 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs, a 45°C durante 2 hrs, y a 6°C durante 18 hrs. Se agregaron DBU (1.18 ml, 7.89 mmol) y 4-(clorometil)piridina clorhidrato (704 mg, 4.29 mmol), y la mezcla se agitó a 6°C durante 10 hrs. Se agregaron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (678 mg, 53%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.36 (2H, s), 7.27 - 7.34 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 - 7.65 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.8, 1,2 Hz), 8.61 - 8.65 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 88.

Producción de etil 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



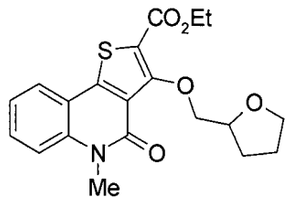
842

A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.18 ml, 7.89 mmol), y se agregó 4-(2-cloroetil)morfolina, clorhidrato (798 mg, 4.29 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 hrs. Se agregaron cloroformo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (2.16 g, 85%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (4H, amplio t, J = 4.7 Hz), 2.96 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.72 (4H, mplio t, J = 4.7 Hz), 3.74 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.24 - 7.31 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.5 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 89

Producción de etil 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



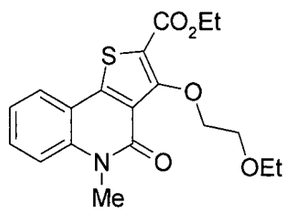
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (0.740 ml, 4.95 mmol), y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (90% que contiene) (0.617 ml, 4.9 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 4°C durante 19 hrs y a 8°C durante 23 hrs, se agregaron DBU (0.740 ml, 4.95 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (90% que contenía) (0.617 ml, 4.9 mmol), y la mezcla se agitó a 8°C durante 66 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica

se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/17 - 2/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (821 mg, 64%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84 - 2.19 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 - 3.85 (1H, m), 3.89 - 3.98 (1H, m), 4.22 - 4.49 (5H, m), 7.27 (1H, ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.81 - 7.86 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 90.

Producción de etil 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



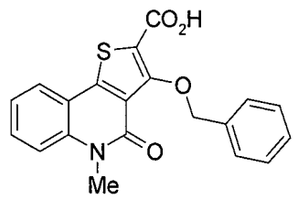
a suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (1.00 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.48 ml, 9.90 mmol), y 1-bromo-2-etoxietano (1.12 ml, 9.93 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 6°C durante 24 hrs. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de

etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (986 mg, 80%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.59 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 4.40 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.46 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.30 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 91.

Producción de ácido 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

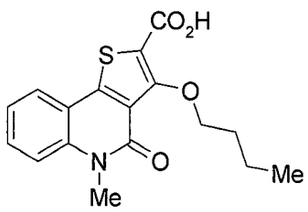


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 85 (867 mg, 2.20 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.88 ml, 4.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (5.0 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (665 mg, 83%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.69 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.30 - 7.31 (4H, m), 7.57 - 7.72 (4H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 13.31 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 92.

Producción de ácido 3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



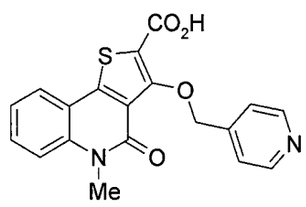
845

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 86 (923 mg, 2.57 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.0 ml, 5.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. ácido clorhídrico 1N (6.0 ml) se agregó a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (872 mg, cuantitativo).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.41 - 1.55 (2H, m), 1.71 - 1.82 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.54 - 7.70 (2H, m), 7.91 - 7.98 (1H, m), 13.21 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 93.

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

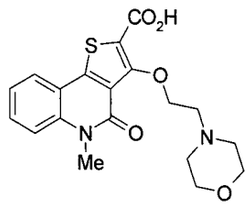


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 87 (723 mg, 1.83 mmol) en THF (6 ml) y etanol (6 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.74 ml, 3.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (3.7 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto del título (424 mg, 63%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.67 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.59 - 7.72 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J = 7.8, 1,2 Hz), 8.59 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 94.

Producción de ácido 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

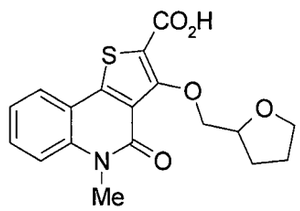


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 88 (832 mg, 2.00 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.80 ml, 4.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (4.0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó con agua, y concentró bajo presión reducida. Metanol se agregó al residuo y la mezcla se concentró bajo presión reducida, y se cristalizó a partir de agua-metanol para dar el compuesto del título (477 mg, 61%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.00 - 3.20 (6H, m), 3.67 (3H, s), 3.84 (4H, amplio t, J = 4.4 Hz), 4.53 (2H, amplio t, J = 5.0 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 8.0, 6.3, 1.8 Hz), 7.55 - 7.67 (2H, m), 7.88 - 7.91 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 95.

Producción de ácido 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 89 (728 mg, 1.88 mmol) en THF (6 ml) y etanol (6 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.76 ml, 3.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 1N (3.8 ml) a la mezcla de reacción y

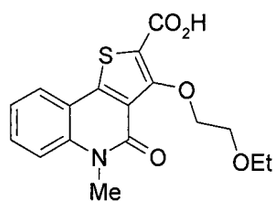
847

la mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosos, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con diisopropil éter para dar el compuesto del título (659 mg, 97%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.73 - 2.04 (4H, m), 3.56 - 3.78 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02 - 4.10 (1H, m), 4.19 - 4.30 (2H, m), 7.29 - 7.37 (1H, m), 7.57 - 7.71 (2H, m), 7.92 - 7.99 (1H, m), 13.20 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 96.

Producción de ácido 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



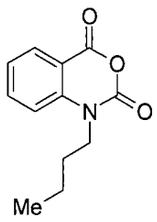
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 90 (826 mg, 2.20 mmol) en THF (7 ml) y etanol (7 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (0.88 ml, 4.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs, se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (4.4 ml, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 5°C durante 3.5 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y secó al aire para dar el compuesto del título (719 mg, 94%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.03 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.33 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.58 - 7.71 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 13.21 (1H, s amplio).

840

Ejemplo de Referencia 97.

Producción de 1-butil-2H-3,1-benzooxazin-2,4(1H)-diona.

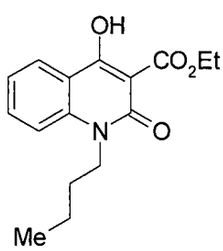


A una solución de anhídrido isatoico (8.16 g, 50.0 mmol) en DMF (100 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.00 g, 55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se agregó 1-Yodobutano (8.5 ml, 75 mmol) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 hrs. Se agregó agua helada a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10.5 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.69 - 1.81 (2H, m), 4.02 - 4.10 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.7 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 98.

Producción de etil 1-butil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



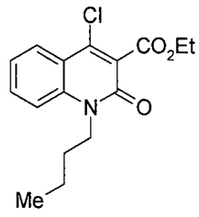
A una solución de malonato de dietilo (12.0 g, 74.9 mmol) en DMF (70 ml) se agregó hidruro de sodio (66% en aceite, 2.00 g, 55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. una solución del compuesto del

Ejemplo de Referencia 97 (10.5 g) en DMF (20 ml) se agregó gota a gota a la mezcla resultante, y la mezcla se agitó a 12°C durante 6 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua helada al residuo y la fase acuosa obtenida se lavó con dietil éter. La fase acuosa se acidificó en forma débil con ácido clorhídrico 5N (12 ml) enfrió con hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/9 - 1/2) para dar el compuesto del título (9.96 g, 69%, 2 etapas) como un sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.482 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.485 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64 - 1.76 (2H, m), 4.17 - 4.26 (2H, m), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 14.20 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 99.

Producción de etil 1-butil-4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 98 (9.73 g, 33.6 mmol) y oxicloruro de fósforo (4.7 ml, 50 mmol) se agitó a 11°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y agua helada y acetato de etilo se agregaron. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de hidrógeno carbonato de sodio y agua (dos veces), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se

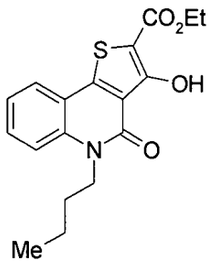
850

sometió a cromatografía en columna con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/9 - 1/3), y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, y se lavaron con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y agua (dos veces). Se eliminó por filtración el material insoluble y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (6.07 g, 59%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 - 1.56 (2H, m), 1.67 - 1.79 (2H, m), 4.23 - 4.31 (2H, m), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 8.1, 7.2, 0.9 Hz), 7.37 - 7.31 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, J = 8.7, 7.2, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 100.

Producción de etil 5-butil-3-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



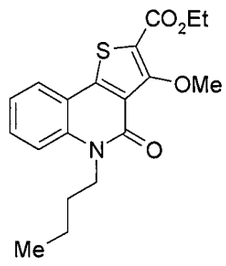
Una solución al 20% (16.0 g, 47 mmol) de etóxido de sodio en etanol se diluyó con etanol (45 ml), se agregó tioglicolato de etilo (6.2 ml, 55 mmol) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El compuesto del Ejemplo de Referencia 99 (7.21 g, 23.4 mmol) se agregó a esta mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con agua helada y ácido clorhídrico 2N (25 ml) enfrió con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (6.44 g, 80%).

051

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.44 - 1.58 (2H, m), 1.71 - 1.83 (2H, m), 4.29 - 4.36 (2H, m), 4.41 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.32 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz), 7.33 - 7.38 (1H, m), 7.61 (1H, ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 10.81 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 101.

Producción de etil 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



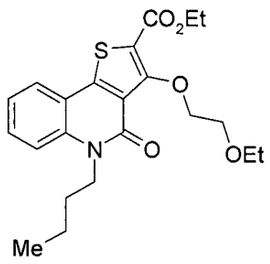
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 100 (3.11 g, 9.00 mmol) en DMF (30 ml) se agregó DBU (1.62 ml, 10.8 mmol), y se agregó yodometano (1.12 ml, 18.0 mmol) a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs, se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución 0.5N de hidróxido de sodio, se filtró a través de Celite (nombre comercial), se lavó en forma adicional dos veces con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/1) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1.03 g, 32%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.69 - 1.81 (2H, m), 4.14 (3H, s), 4.28 - 4.36 (2H, m), 4.40 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.22 - 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.57 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.4 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz).

852

Ejemplo de Referencia 102.

Producción de etil 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



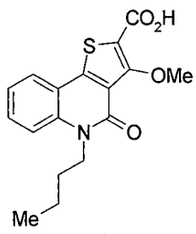
A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 100 (1.14 g, 3.30 mmol) en DMF (20 ml) se agregó DBU (1.48 ml, 9.90 mmol), y 1-bromo-2-etoxietano (1.12 ml, 9.93 mmol) se agregó a la solución obtenida. La mezcla resultante se agitó a 6°C durante 30 hrs y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con solución 0.5N de hidróxido de sodio y agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/4 - 1/2) para dar el compuesto del título (1.28 g, 93%) como un sólido.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 - 1.57 (2H, m), 1.65 - 1.79 (2H, m), 3.58 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 5.6, 4.7 Hz), 4.30 (2H, amplio t, J = 7.8 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.21 - 7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 8.5, 7.1, 1.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 103.

Producción de ácido 5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

853

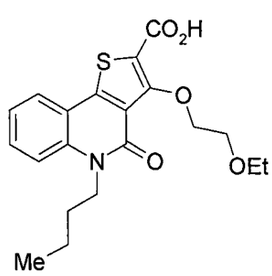


A una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 101 (1.81 g, 5.04 mmol) en THF (15 ml) y etanol (15 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (2.0 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregaron ácido clorhídrico 1N (15 ml) y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para dar un sólido. El filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo y el sólido obtenido con anterioridad se combinaron, y la mezcla se recristalizó a partir de metanol-diisopropil éter para dar el compuesto del título (1.43 g, 86%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.56 - 1.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.60 - 7.71 (2H, m), 7.95 - 8.00 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 104.

Producción de ácido 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

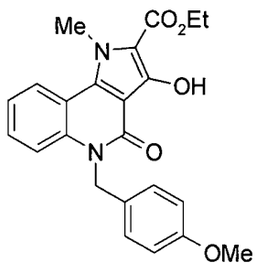


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 102 (1.16 g, 2.78 mmol) en THF (9 ml) y etanol (9 ml) se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1.12 ml, 5.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs, se agregó solución acuosa 5N de hidróxido de sodio (4.48 ml, 22 mmol), y la mezcla se agitó a 5°C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, y concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo-diisopropil éter para dar el compuesto del título (965 mg, 89%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.56 - 1.68 (2H, m), 3.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.24 - 4.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 5.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.59 - 7.71 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.5 Hz), 13.20 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 105.

Producción de etil 3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



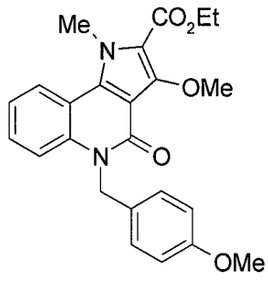
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato (14.7 g, 63%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (19.2 g, 51.6 mmol).

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 26, el compuesto del título (10.35 g, 49%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del etil 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato (14.73 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.47 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 3.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 106.

Producción de etil 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



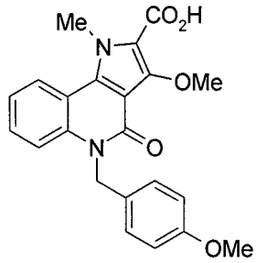
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (6.51 g, 61%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 105 (10.4 g, 25.5 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.26 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.51 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.31(1H, m), 7.37 (2H, d, J = 3.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz).

856

Ejemplo de Referencia 107.

Producción de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

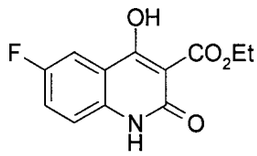


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 28, el compuesto del título (5.67 g, 96%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 106 (6.5 g, 15.5 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.70 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.28 (3H, s), 5.51 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 - 7.30(1H, m), 7.36 (2H, d, *J* = 3.9 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 12.90 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 110.

Producción de etil 6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



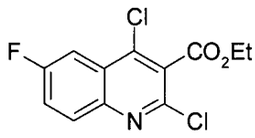
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (8.60 g, 56%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del etil 2-amino-5-fluorobenzoato (10.3 g, 61 mmol), malonato de dietilo (9.2 ml, 61.0 mmol), una solución al 20% (21.0 g, 61.0 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (70 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.31 - 7.32 (1H, m), 7.75 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz), 11.02 (1H, s amplio), 14.31 (1H, s).

856

Ejemplo de Referencia 111.

Producción de etil 2,4-dicloro-6-fluoroquinolin-3-carboxilato.

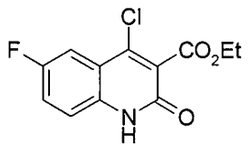


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.2 g, 96%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 110 (2.0 g, 7.8 mmol) y oxicloruro de fósforo (9.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.54 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.54 - 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 112.

Producción de etil 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.

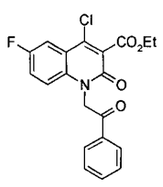


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (1.6 g, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 111 (2.2 g, 7.5 mmol), acetato de sodio (615 mg, 7.5 mmol) y ácido acético (20 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.51 (3H, m), 4.46 - 4.57 (2H, m), 7.36 - 7.36 (2H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz), 12.36 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 113.

Producción de etil 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato.



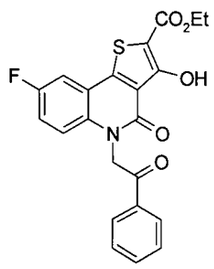
857

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (1.3 g, 57%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 112 (1.6 g, 5.9 mmol), hidruro de sodio (60% en aceite, 248 mg, 6.2 mmol), bromuro de fenacilo (1.3 g, 6.5 mmol) y DMF (20 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz), 7.27 - 7.38 (1H, m), 7.39 - 7.61 (2H, m), 7.63 - 7.73 (1H, m), 7.80 (1H, dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz), 8.02 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 114.

Producción de etil 8-fluoro-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

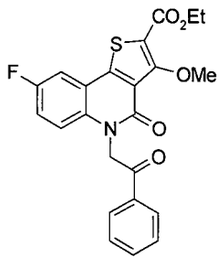


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (1.3 g, 94%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 113 (1.3 g, 3.3 mmol), una solución al 20% (2.3 g, 6.7 mmol) de etóxido de sodio en etanol, tioglicolato de etilo (0.97 g, 8.0 mmol) y etanol (14 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.02 (2H, s), 7.37 - 7.58 (1H, m), 7.59 - 7.70 (3H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz), 8.11 - 8.21 (2H, m), 10.52 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 115.

Producción de etil 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

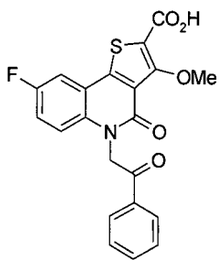


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (880 mg, 65%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 114 (1.3 g, 3.1 mmol), yodometano (0.31 ml, 5.0 mmol), DBU (0.75 ml, 5.0 mmol) y DMF (40 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.12 (3H, s), 4.42 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.84 (2H, s), 6.98 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz), 7.16 - 7.25 (1H, m), 7.39 - 7.60 (3H, m), 7.64 - 7.72 (1H, m), 8.03 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 116.

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

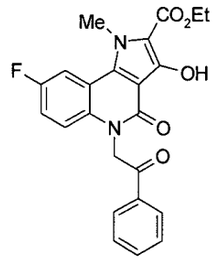


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (602 mg, 73%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 115 (880 mg, 2.0 mmol), solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (5.7 ml), etanol (32 ml) y THF (9.1 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.92 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.39 - 7.60 (2H, m), 7.60 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.91 - 8.01 (1H, m), 8.12 - 8.23 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 117.

Producción de etil 8-fluoro-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.

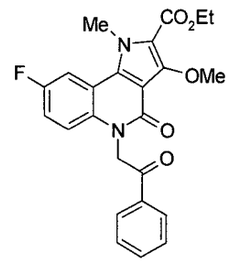


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, el compuesto del título (4.1 g, 83%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 113 (4.6 g, 12 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (4.5 g, 30 mmol), trietilamina (6.0 ml, 43 mmol), etanol (35 ml), una solución al 20% (3.4 g, 9.9 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (35 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (3H, t, J = 8.9 Hz), 4.26 - 4.42 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.33 - 7.50 (2H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.03 - 8.23 (3H, m), 9.01 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 118.

Producción de etil 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxilato.



A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 117 (3.4 g, 8.0 mmol), ácido dimetilsulfúrico (1.1 ml, 12 mmol) y DBU (2.4 ml, 16 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 hrs. Se agregaron ácido dimetilsulfúrico (1.1 ml, 12 mmol) y DBU (2.4 ml, 16 mmol) a la mezcla de

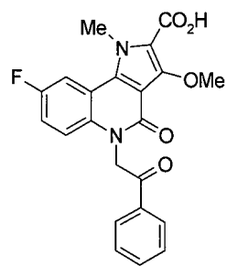
860

reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregaron ácido dimetilsulfúrico (0.75 ml, 8.0 mmol) y DBU (1.8 ml, 11 mmol) en forma adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 hrs, se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.8 g, 80%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.21 - 4.42 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.28 - 7.51 (2H, m), 7.55 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.98 - 8.39 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 119.

Producción de ácido 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.

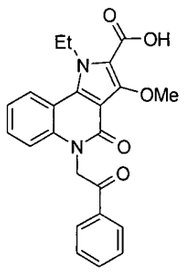


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (2.4 g, 90%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 118 (2.8 g, 6.4 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.85 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.19 - 7.39 (2H, m), 7.53 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.97 - 8.26 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 120.

Producción de ácido 1-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxílico.



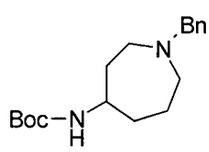
A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (1.0 g, 2.7 mmol), N-etilglicina etil éster clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (3.8 ml, 27 mmol) en n-butanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 hrs. Se agregó N- etil éster de etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 hrs. Se agregaron etil éster de N-etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (0.41 ml, 3.0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 hrs, y etil éster de N-etilglicina, clorhidrato (499 mg, 3.0 mmol) y trietilamina (0.41 ml, 3.0 mmol) se agregaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. Una mezcla de el sólido obtenido y una solución al 20% (777 mg, 2.3 mmol) de etóxido de sodio en etanol y etanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. Una solución al 20% (777 mg, 2.3 mmol) de etóxido de sodio en etanol se agregó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 5N, y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, se secó bajo presión reducida, y recristalizó a partir de DMF-dietil éter. A una solución de el sólido obtenido y DBU (0.19 ml, 1.3 mmol) en DMF (8.0 ml) se agregó ácido dimetilsulfúrico (0.092 ml, 0.97 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron DBU (0.19

ml, 1.3 mmol) y ácido dimetilsulfúrico (0.092 ml, 0.97 mmol) en forma adicional enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs, y se diluyó con agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. Una solución mixta del sólido obtenido y solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (1.4 ml) en THF (2.3 ml)-etanol (8.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. Se agregó solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (0.70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 hrs. Se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (0.14 ml) en forma adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y concentró bajo presión reducida, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 16%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.51 (3H, t, J = 6.5 Hz), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.33 (2H, m), 7.34 - 7.54 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.83 (1H, m), 8.01 - 8.45 (3H, m), 12.89 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 121.

Producción de *terc*-butil (1-bencilazepan-4-il)carbamato.



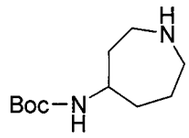
A una solución de 1-bencilazepan-4-amina (400 mg, 2.0 mmol) y trietilamina (0.82 ml, 5.9 mmol) en THF (5.0 ml) se agregó di-*terc*-butilo dicarbonato (591 mg, 2.7 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno

carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=10/90 - 100/0) para dar el compuesto del título (447 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.53 - 1.77 (5H, m), 1.78 - 1.93 (1H, m), 2.37 - 2.58 (2H, m), 2.61 - 2.83 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73 - 4.00 (1H, m), 4.92 - 5.27 (1H, m), 7.07 - 7.34 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 122.

Producción de *terc*-butilo azepan-4-ilcarbamato.

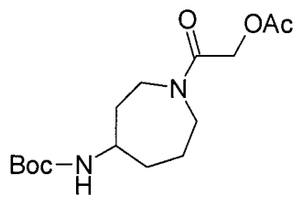


A solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 121 (447 mg, 1.5 mmol) y paladio-carbón (65 mg) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el paladio-carbón por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), se agregó paladio-carbón (120 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el paladio-carbón por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (315 mg, cuant.) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 - 1.76 (13H, m), 1.78 - 2.07 (2H, m), 2.39 - 2.70 (1H, m), 2.71 - 3.04 (4H, m), 3.66 - 3.94 (1H, m), 4.60 - 5.01 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 123.

Producción de 2-{4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]azepan-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

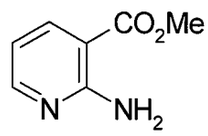


Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (220 mg, 96%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 122 (157 mg, 0.73 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 - 1.55 (11H, m), 1.61 - 2.00 (4H, m), 2.07 - 2.23 (4H, m), 3.21 - 3.77 (4H, m), 4.35 - 4.59 (1H, m), 4.59 - 4.81 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 124.

Producción de metil 2-aminopiridin-3-carboxilato.

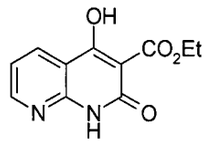


A una solución de ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico (4.3 g, 31 mmol) en metanol (62 ml) se agregó gota a gota ácido sulfúrico (31 ml) enfrió con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 7°C durante 15 hrs, y se neutralizó con bicarbonato de sodio enfrió con hielo. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se combinaron, y se lavó con salmuera. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.3 g, 90%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 6.38 (2H, amplio. s), 6.63 (1H, dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz), 8.22 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 125.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

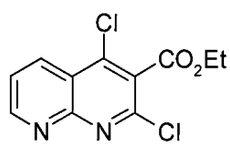


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (2.6 g, 53%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 124 (3,1 g, 21 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 8.22 - 8.38 (1H, m), 8.60 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz), 11.86 (1H, s), 13.29 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 126.

Producción de etil 2,4-dicloro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

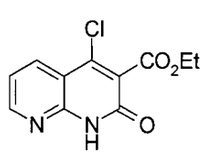


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.3 g, 77%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 125 (2.6 g, 11 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.56 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz), 8.62 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 9.21 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 127.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.



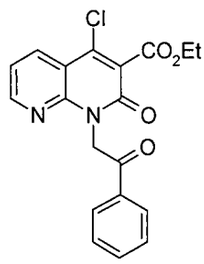
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (1.5 g, 71%) se obtuvo como un sólido

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 126 (2.2 g, 8.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 8.69 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz), 12.88 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 128.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato.

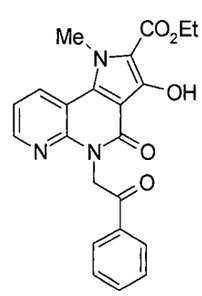


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (1.1 g, 51%) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 127 (1.5 g, 5.7 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.48 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.38 - 7.58 (2H, m), 7.59 - 7.69 (1H, m), 8.02 - 8.12 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 8.54 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 129.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 25, el

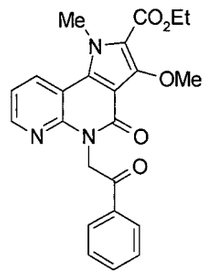
867

compuesto del título (653 mg, 55%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 128 (1.1 g, 2.9 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.36 (3H, s), 4.46 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.00 (2H, s), 7.20 (1H, dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 7.35 - 7.58 (2H, m), 7.58 - 7.69 (1H, m), 8.02 - 8.15 (2H, m), 8.33 - 8.51 (2H, m), 8.70 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 130.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxilato.

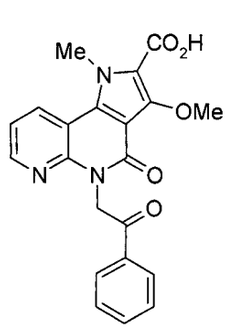


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 115, el compuesto del título (420 mg, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 129 (512 mg, 1.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 - 4.44 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz), 7.55 - 7.69 (2H, m), 7.68 - 7.82 (1H, m), 8.06 - 8.24 (2H, m), 8.46 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz), 8.75 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 131.

Producción de ácido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxílico.

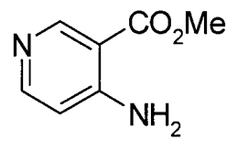


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (264 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 130 (380 mg, 0.91 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.90 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 4.7 Hz), 7.54 - 7.68 (2H, m), 7.69 - 7.81 (1H, m), 8.03 - 8.27 (2H, m), 8.33 - 8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.04 (1H, amplio. s).

Ejemplo de Referencia 132.

Producción de metil 4-aminopiridin-3-carboxilato.

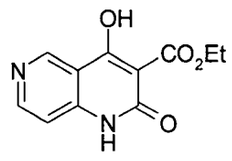


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 124, el compuesto del título (4.9 g, 89%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de ácido 4-aminopiridin-3-carboxílico (5.0 g, 36 mmol), ácido sulfúrico (36 ml) y metanol (72 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.91 (3H, s), 6.20 (2H, amplio, s), 6.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.90 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 133.

Producción de etil 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (3.5 g, 49%) se obtuvo como un polvo amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 132 (4.7 g, 31 mmol).

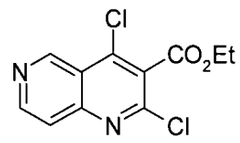
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, d, J =

869

6.0 Hz), 8.92 - 9.09 (1H, m), 11.66 (1H, amplio, s).

Ejemplo de Referencia 134.

Producción de etil 2,4-dicloro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

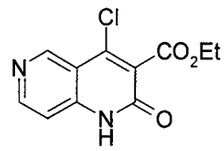


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto del título (2.7 g, 66%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 133 (3.5 g, 15 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.56 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 5.9, 0.8 Hz), 8.92 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.66 (1H, d, *J* = 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 135.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

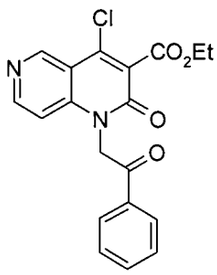


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (733 mg, 30%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 134 (2.6 g, 9.7 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 9.06 (1H, s), 12.72 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 136.

Producción de etil 4-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-1,2-dihidro-1.6-naftiridin-3-carboxilato.

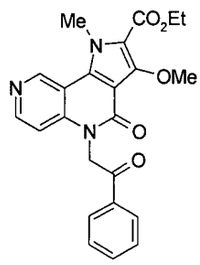


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (344 mg, 33%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 135 (710 mg, 2.8 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.73 (2H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 7.39 - 7.63 (2H, m), 7.64 - 7.79 (1H, m), 7.95 - 8.19 (2H, m), 8.64 (1H, s amplio), 9.30 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 137.

Producción de etil 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxilato.



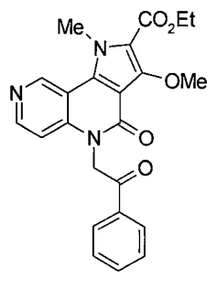
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 136 (574 mg, 1.6 mmol), etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol), trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol), y etanol (29 ml) se calentó a reflujo durante 2.5 hrs. Etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol) y trietilamina (0.43 ml, 3,1 mmol) se agregaron en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 5.5 hrs. Se agregaron etil éster de sarcosina, clorhidrato (286 mg, 1.9 mmol) y trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 46 hrs. Se agregó trietilamina (0.65

ml, 4.7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. Se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 hrs. Se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. se agregó trietilamina (0.65 ml, 4.7 mmol) en forma adicional y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se acidificó con solución acuosa al 20% de ácido cítrico y se agitó durante 30 min enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó por filtración, el sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. El sólido se lavó con solvente mixto de acetato de etilo-hexano y hexano para dar el compuesto del título (485 mg, 77%) como un polvo marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.27 - 4.43 (5H, m), 5.91 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.08 - 8.23 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.07 (1H, s amplio), 9.49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 138.

Producción de etil 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxilato.



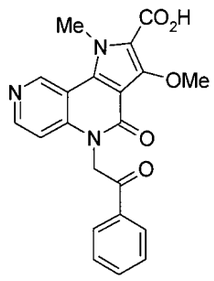
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 115, el compuesto del título (313 mg, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 137 (471 mg, 1.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 (3H, t, J = 6.0 Hz),

3.88 (3H, s), 4.28 - 4.40 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 8.11 - 8.22 (2H, m), 8.51 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 9.52 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 139.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxílico ácido.

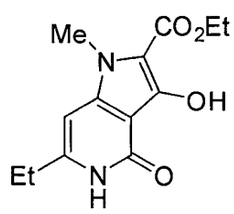


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (259 mg, 92%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 138 (301 mg, 0.72 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.87 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.57 - 7.70 (2H, m), 7.71 - 7.83 (1H, m), 8.07 - 8.26 (2H, m), 8.49 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.51 (1H, s), 13.01 (1H, amplio, s).

Ejemplo de Referencia 140

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (4.87 g, 85%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (5.00 g, 21.8 mmol).

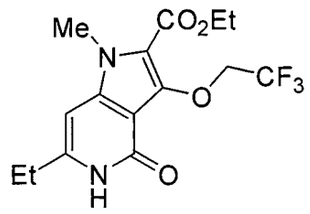
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz),

873

1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.39 - 2.49 (2 H, m), 3.73 (3 H, s), 4.29 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.25 (1 H, s), 8.87 (1 H, s amplio), 10.81 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 141.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

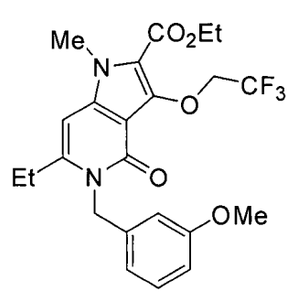


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 140 (200 mg, 0.757 mmol), carbonato de cesio (271 mg, 0.832 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.109 ml, 0.757 mmol), dimetil sulfóxido (2.0 ml) y DMF (2.0 ml) se agitó a 6°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y diisopropil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (161 mg, 61%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.27 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.51 - 2.56 (2 H, m), 3.79 (3 H, s), 4.24 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.97 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.38 (1 H, s), 11.06 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 142.

Producción de etil 6-etil-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

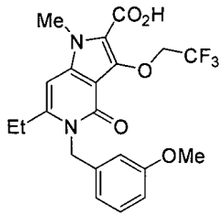


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (500 mg, 1.44 mmol), *terc*-butóxido de sodio (180 mg, 1.87 mmol), bromuro de litio (250 mg, 2.88 mmol), 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0.313 ml, 2.16 mmol), DME (8.0 ml) y DMF (2.0 ml) se agitó a 6°C durante 13 hrs. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/97 - 70/30) para dar el compuesto del título (508 mg, 76%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 - 1.36 (6 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.28 (2 H, s amplio), 6.44 - 6.67 (3 H, m), 6.74 - 6.95 (1 H, m), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 143.

Producción de ácido 6-etil-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



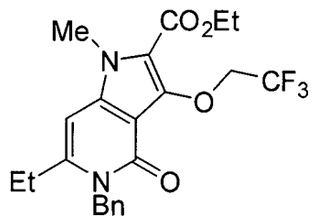
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (333 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 142 (508 mg, 1.09 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.87 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.30 (2 H, s amplio), 6.43 - 6.67 (3 H, m), 6.81 (1 H, dd, *J* = 7.9, 2.3 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.9 Hz), 12.70 (1 H, s

amplio).

Ejemplo de Referencia 144.

Producción de etil 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

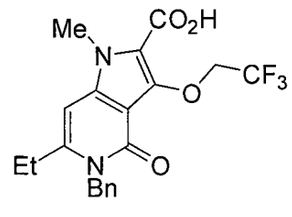


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (312 mg, 62%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y bromuro de bencilo (0.207 ml, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.34 (2 H, s amplio), 6.54 (1 H, s), 7.03 - 7.09 (2 H, m), 7.20 - 7.27 (1 H, m), 7.28 - 7.36 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 145.

Producción de ácido 5-bencil-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



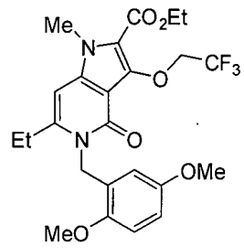
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (213 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 144 (312 mg, 0.715 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.87 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz),

5.34 (2 H, s amplio), 6.52 (1 H, s), 7.01 - 7.10 (2 H, m), 7.17 - 7.39 (3 H, m), 12.73 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 146.

Producción de etil 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

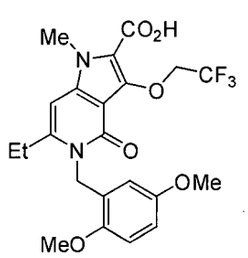


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (121 mg, 21%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 2-(clorometil)-1,4-dimetoxibenceno (325 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.87 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.19 (2 H, s amplio), 5.93 (1 H, d, J = 3.0 Hz), 6.58 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, J = 8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 147.

Producción de ácido 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



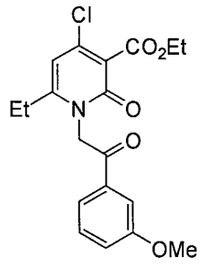
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (82.7 mg, 72%) se obtuvo como un polvo

blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 146 (121 mg, 0.244 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.85 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.19 (2 H, s amplio), 5.92 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.56 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 9.0 Hz), 12.74 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 148.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-1-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.

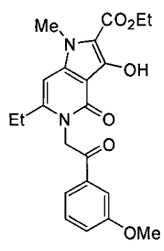


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (879 mg, 53%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (1.00 g, 4.35 mmol) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (1.99 g, 8.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ 1.13 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.38 - 7.59 (2 H, m), 7.66 - 7.74 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 149.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

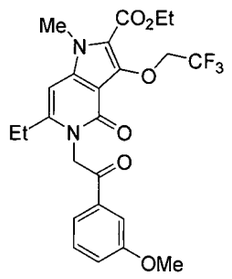


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (526 mg, 55%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 148 (879 mg, 2.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.26 - 7.36 (1 H, m), 7.38 - 7.60 (2 H, m), 7.68 - 7.76 (1 H, m), 8.89 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 150.

Producción de etil 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



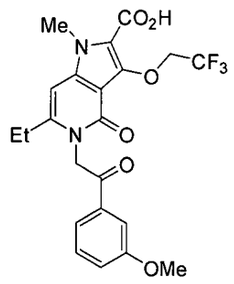
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 149 (470 mg, 1.14 mmol), carbonato de cesio (446 mg, 1.37 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.197 ml, 1.37 mmol) y DMF (4.7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, diisopropil éter y etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (423 mg, 75%) como un polvo verde.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.83 - 3.90 (6 H, m), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.38 - 7.61 (2 H, m),

7.68 - 7.76 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 151.

Producción de ácido 6-etil-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

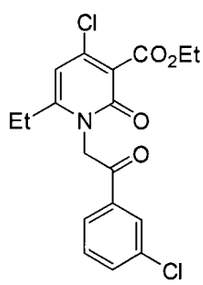


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (300 mg, 86%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 150 (370 mg, 0.748 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.83 - 3.91 (6 H, m), 4.82 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.26 - 7.37 (1 H, m), 7.37 - 7.62 (2 H, m), 7.67 - 7.83 (1 H, m), 12.70 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 152.

Producción de etil 4-cloro-1-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



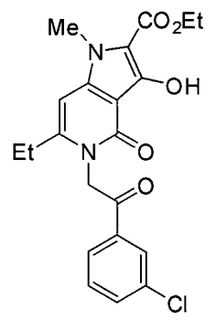
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (486 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (1.50 g, 6.53 mmol) y 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (2.02 g, 8.65

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.25 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.45 (1 H, s), 7.59 - 7.70 (1 H, m), 7.77 - 7.86 (1 H, m), 8.00 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.17 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 153.

Producción de etil 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

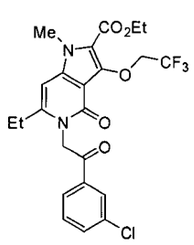


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (460 mg, 87%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 152 (486 mg, 1.27 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.53 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.61 - 7.68 (1 H, m), 7.80 (1 H, ddd, *J* = 7.8, 2.0, 0.9 Hz), 8.05 (1 H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 8.13 (1 H, t, *J* = 2.0 Hz), 8.90 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 154.

Producción de etil 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



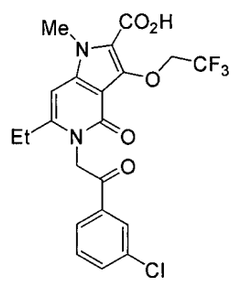
881

Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (348 mg, 63%) se obtuvo como un polvo verde a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 153 (460 mg, 1.10 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.56 (1 H, s), 7.61 - 7.69 (1 H, m), 7.78 - 7.84 (1 H, m), 8.03 - 8.09 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 155.

Producción de ácido 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

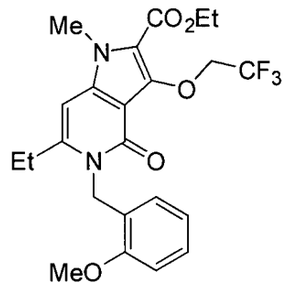


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (192 mg, 59%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 154 (348 mg, 0.698 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.81 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.58 - 7.71 (1 H, m), 7.76 - 7.86 (1 H, m), 8.00 - 8.10 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.7 Hz), 12.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 156.

Producción de etil 6-etil-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

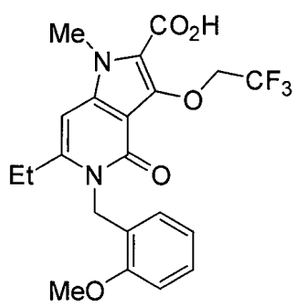


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (138 mg, 26%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-(clorometil)-2-metoxibenceno (272 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.22 (2 H, s amplio), 6.41 (1 H, dd, *J* = 7.5, 1,2 Hz), 6.57 (1 H, s), 6.82 (1 H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz), 7.01 - 7.09 (1 H, m), 7.18 - 7.28 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 157.

Producción de 6-etil-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico ácido.

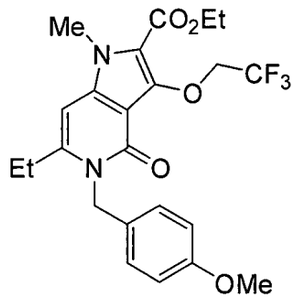


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (104 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 156 (138 mg, 0.296 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.53 - 2.60 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.84 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.22 (2 H, s amplio), 6.40 (1 H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz), 6.55 (1 H, s), 6.82 (1 H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz), 7.00 - 7.11 (1 H, m), 7.16 - 7.31 (1 H, m), 12.72 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 158.

Producción de etil 6-etil-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

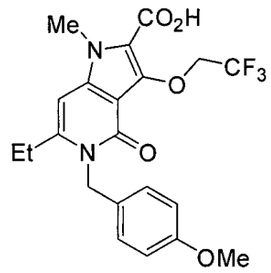


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (175 mg, 43%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (300 mg, 0.866 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0.175 ml, 1.30 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.90 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.26 (2 H, s amplio), 6.51 (1 H, s), 6.82 - 6.92 (2 H, m), 6.97 - 7.08 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 159.

Producción de ácido 6-etil-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

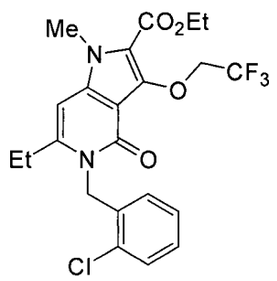


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (157 mg, 96%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 158 (175 mg, 0.375 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.26 (2 H, s amplio), 6.49 (1 H, s), 6.81 - 6.92 (2 H, m), 6.96 - 7.09 (2 H, m), 12.70 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 160.

Producción de etil 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

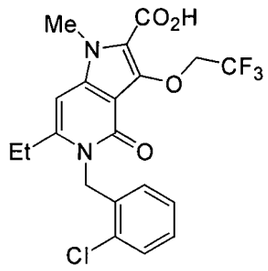


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (163 mg, 30%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (0.226 ml, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.53 - 2.62 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s), 6.55 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 6.62 (1 H, s), 7.21 - 7.33 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 161.

Producción de ácido 5-(2-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

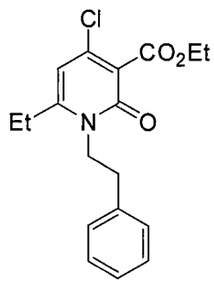


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (138 mg, 90%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 160 (163 mg, 0.346 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.83 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s), 6.50 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz), 6.60 (1 H, s), 7.22 - 7.33 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 12.76 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 162.

Producción de etil 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-(2-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.



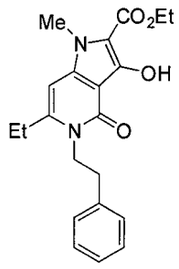
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (480 mg, 16%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (2.00 g, 8.71 mmol) y (2-bromoetil)benceno (1.77 ml, 11.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz),

1.28 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.85 - 2.93 (2 H, m), 4.07 - 4.15 (2 H, m), 4.29 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.30 (1 H, s), 7.19 - 7.28 (3 H, m), 7.28 - 7.38 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 163.

Producción de etil 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

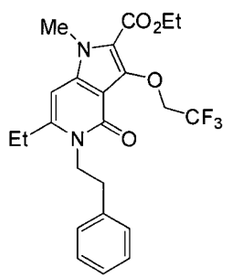


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 40, el compuesto del título (481 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 162 (480 mg, 1.44 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.63 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.80 - 2.94 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.01 - 4.16 (2 H, m), 4.30 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.34 (1 H, s), 7.11 - 7.31 (5 H, m), 8.94 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 164.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

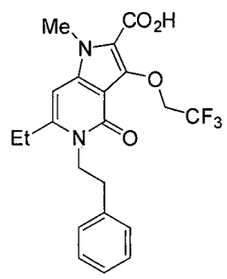


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (185 mg, 31%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 163 (482 mg, 1.31 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.67 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.82 - 2.94 (2 H, m), 3.82 (3 H, s), 4.10 - 4.20 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.90 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.46 (1 H, s), 7.15 - 7.38 (5 H, m).

Ejemplo de Referencia 165.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

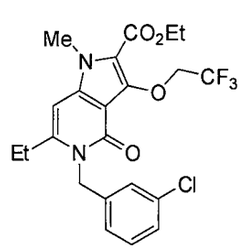


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (143 mg, 83%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 164 (185 mg, 0.411 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.66 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.81 - 2.94 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 4.05 - 4.30 (2 H, m), 4.89 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 6.44 (1 H, s), 7.09 - 7.38 (5 H, m), 12.67 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 166.

Producción de etil 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



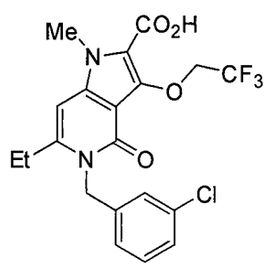
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (325 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400

mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-3-(clorometil)benceno (357 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.33 (2 H, s amplio), 6.56 (1 H, s), 6.96 - 7.05 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 7.27 - 7.33 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 167.

Producción de ácido 5-(3-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

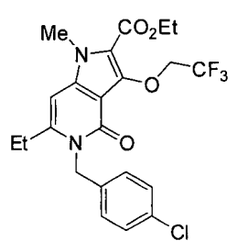


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (281 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 166 (325 mg, 0.690 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.34 (2 H, s amplio), 6.54 (1 H, s), 6.95 - 7.05 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 7.26 - 7.33 (2 H, m), 12.74 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 168.

Producción de etil 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

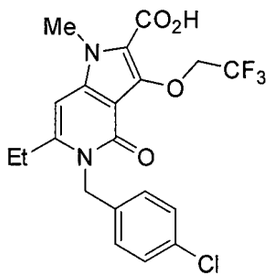


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 142, el compuesto del título (213 mg, 39%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 141 (400 mg, 1.16 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (357 mg, 1.74 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.88 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s amplio), 6.55 (1 H, s), 7.03 - 7.16 (2 H, m), 7.66 - 7.33 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 169.

Producción de ácido 5-(4-clorobencil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

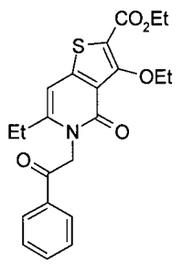


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título (188 mg, 94%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 168 (213 mg, 0.452 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.86 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s amplio), 6.53 (1 H, s), 7.01 - 7.20 (2 H, m), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 12.75 (1 H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 170.

Producción de etil 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato.

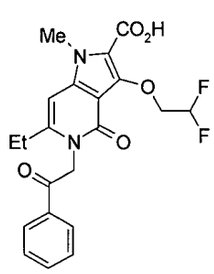


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 5, etil 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 39 (3.6 g, 10.3 mmol), tioglicolato de etilo (14.4 ml, 103 mmol) y trietilamina (2.3 ml, 20.6 mmol). El Compuesto del título (900 mg, 47%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del etil 6-etil-3-hidroxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato obtenido de este modo (1.8 g, 4.7 mmol) por un método similar al del Ejemplo de Referencia 43.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.23 - 1.36 (6 H, m), 2.61 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.14 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.28 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.65 (2 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.62 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.12 (2 H, d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 171.

Producción de ácido 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

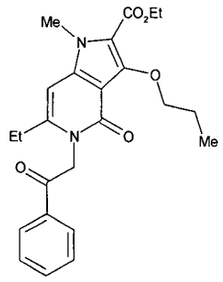


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, etil 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (500 mg, 1.31 mmol), 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (336 mg, 1.57 mmol) y carbonato de cesio (554 mg, 1.70 mmol). El Compuesto del título (314 mg, 83%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido etil 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (400 mg, 0.90 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.40 (2 H, td, *J* = 14.6, 1.2 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.26 (1 H, tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz), 6.77 (1H, s), 7.58 - 7.76 (3 H, m), 8.12 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz), 12.50 - 12.70 (1H, amplio).

Ejemplo de Referencia 172.

Producción de etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



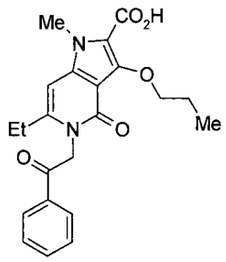
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, el compuesto del título (177 mg, 83%) se obtuvo como un polvo marrón a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (191 mg, 0.50 mmol), dipropil sulfato (364 mg, 2.0 mmol), carbonato de potasio (414 mg, 3.0 mmol) y acetona (20 ml).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.40 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.75 - 1.89 (2H, m),

2.51 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.21 (2 H, t, *J* = 6.7 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.19 (1 H, s), 7.37 - 7.56 (2 H, m), 7.59 - 7.67 (1 H, m), 8.02 - 8.09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 173.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

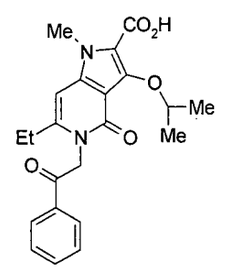


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 59, el compuesto del título (237 mg, 93%) se obtuvo como polvo Amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 172 (274 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.91 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.18 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.07 (2 H, t, *J* = 6.5 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2H, m), 12.42 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 174.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 56, etil 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (291 mg, 46%) se obtuvo

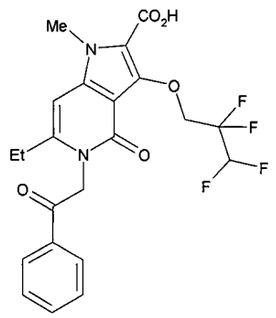
e93

como un polvo violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (574 mg, 1.50 mmol), carbonato de potasio (1.04 g, 7.5 mmol) y diisopropil sulfato (1.37 g, 7.5 mmol). El Compuesto del título (242 mg, 97%) se obtuvo como polvo sin color a partir del así obtenido etil 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (267 mg, 0.63 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.23 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.65 - 4.80 (1H, m), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2H, m), 12.29 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 175.

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.



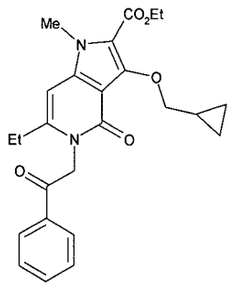
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (460 mg, 93%) se obtuvo como un polvo gris a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (382 mg, 1.00 mmol), 2,2,3.3-tetrafluoropropil trifluorometansulfonato (913 mg, 3.46 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1.20 mmol) y DMF (10 ml). El compuesto del título (310 mg, 95%) se obtuvo como un polvo gris a partir del así obtenido etil 6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-

oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato (348 mg, 0.70 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo de Referencia 59.

^{1}H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ:1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.70 (2H, t, *J* = 13.1 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 6.73 (1H, tt, *J* = 52.6, 6.1 Hz), 7.56 - 7.66 (2H, m), 7.69 - 7.79 (1H, m), 8.07 - 8.17 (2H, m), 12.93 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 176.

Producción de etil 3-(cyclopropylmethoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato.



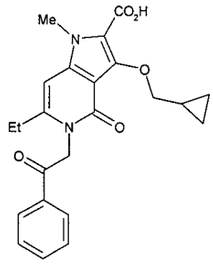
Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 150, el compuesto del título (65 mg, 15%) se obtuvo como un polvo Amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (382 mg, 1.00 mmol), carbonato de cesio (358 mg, 1,10 mmol), ciclopropilmetil metansulfonato (750 mg, 5.00 mmol) y DMF (10 ml).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.29 - 0.36 (2 H, m), 0.49 - 0.57 (2H, m), 1.24 - 1.37 (1H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.51 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.10 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.59 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.37 - 7.55 (2H, m), 7.59 - 7.67 (1H, m), 8.02 - 8.10 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 177.

Producción de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-1-metil-4-oxo-5-

(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico.

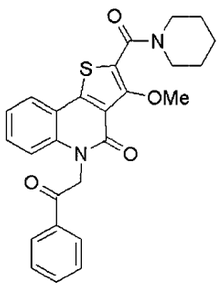


Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 59, el compuesto del título (112 mg, 83%) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 176 (144 mg, 0.33 mmol).

^{1}H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.17 - 0.27 (2H, m), 0.39 - 0.48 (2H, m), 1.03 - 1.22 (1H, m), 1.18 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.56 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.94 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.46 (1H, s), 7.56 - 7.65 (2H, m), 7.69 - 7.77 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m), 12.43 (1H, s amplio).

Ejemplo 1.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



A solución (0.10 M, 0.600 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 en DMF se diluyó con DMF (0.200 ml), se agregaron y una solución (1.0 M, 0.063 ml, 63 μmol) de piperidina en DMF y una solución (0.50 M, 0.126 ml, 63 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio

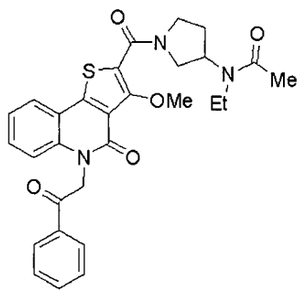
896

(1 ml) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8.5 mg, 31%).

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 2.

Producción de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida.

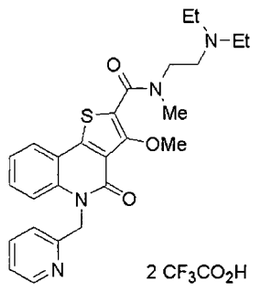


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 532 (M+H).

Ejemplo 3.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.



A una solución (0.12 M, 0.40 ml, 48 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 63 μmol) de N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina

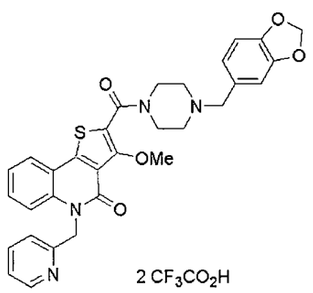
B97

en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33.2 mg, 98%).

LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 4.

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato.

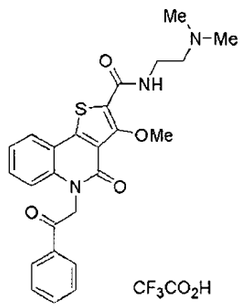


Del mismo modo que en el Ejemplo 3, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 569 (M+H).

Ejemplo 5.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

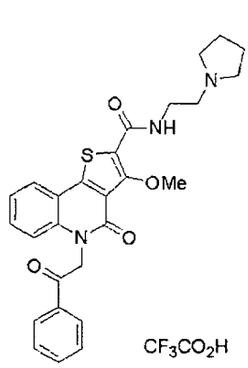


A una solución (0.15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 63 μmol) de N,N-dimetiletan-1,2-diamina en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar de la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25.2 mg, 73%).

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 6.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

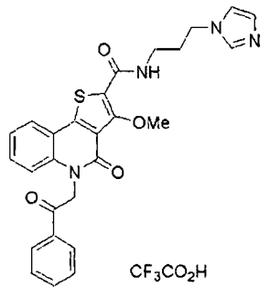
899

7 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 7.

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

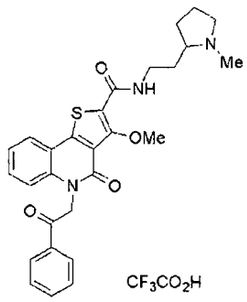


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 8.

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



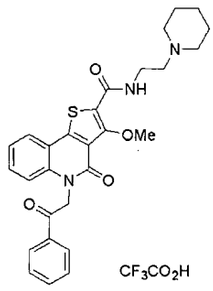
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 9.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

trifluoroacetato.

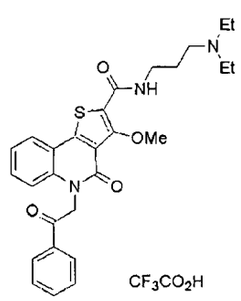


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 10.

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

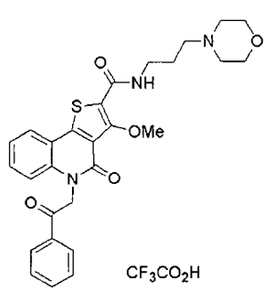


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 506 (M+H).

Ejemplo 11.

Producción de 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

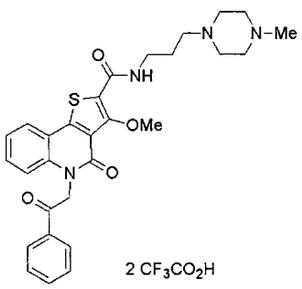


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 520 (M+H).

Ejemplo 12.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.

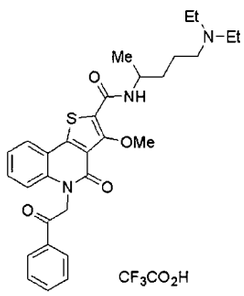


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 533 (M+H).

Ejemplo 13.

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

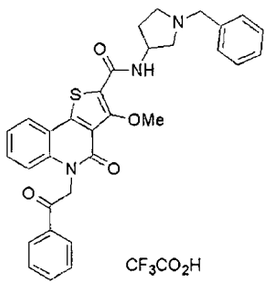


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 14.

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

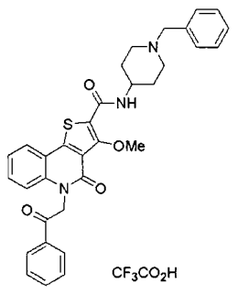


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 552 (M+H).

Ejemplo 15.

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

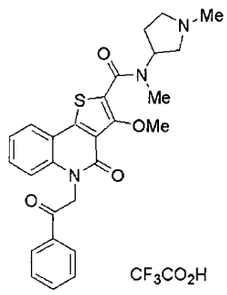


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 566 (M+H).

Ejemplo 16.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

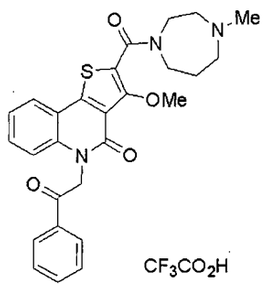


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 17.

Producción de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

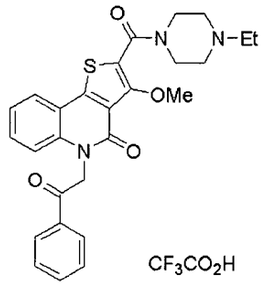


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 18.

Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



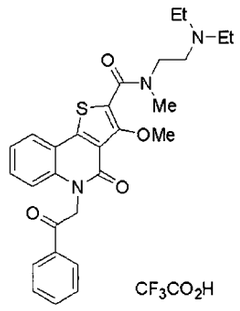
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

7 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 19.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

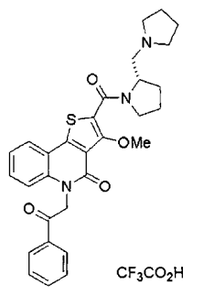


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 506 (M+H).

Ejemplo 20.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

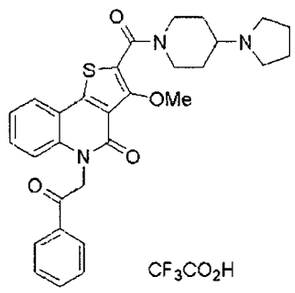
LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 21.

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona,

905

trifluoroacetato.

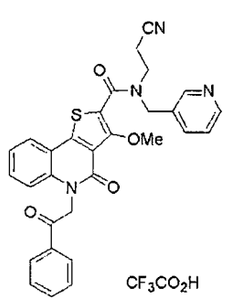


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 22.

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

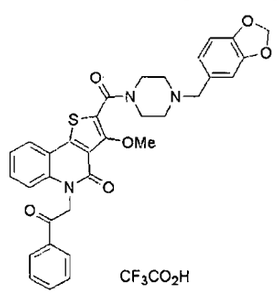


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 537 (M+H).

Ejemplo 23.

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

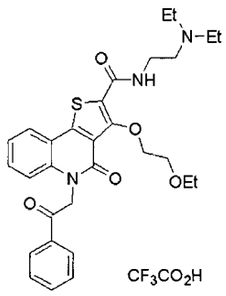


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 596 (M+H).

Ejemplo 24.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

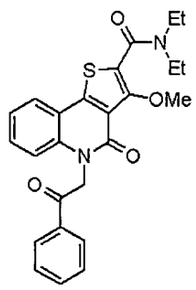


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 550 (M+H).

Ejemplo 25.

Producción de N,N-dietil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



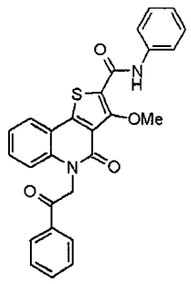
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol), dietilamina (36 mg, 0.49 mmol) y HOBt (67 mg, 0.49 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (94 mg, 0.49 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces

con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo), y el aceite obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-dietil éter para dar el compuesto del título (104 mg, 70%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.39 - 3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.56 (1H, td, *J* = 8.7, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.75 (1H,d, *J* = 7.5 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 26.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N,N-fenil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

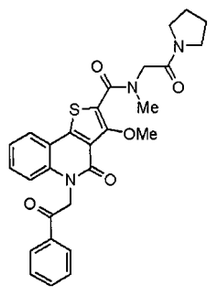


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 63%) se obtuvo como cristales naranja pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y anilina (48 µl, 0.51 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.15 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.12 - 7.21 (1H, m), 7.32 - 7.34 (3H, m), 7.38 - 7.55 (1H, m), 7.56 - 7.70 (3H, m), 7.71 - 7.82 (3H, m), 8.09 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 8.14 - 8.24 (2H, m), 9.74 (1H, s).

Ejemplo 27.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



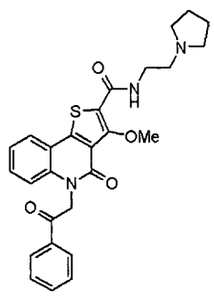
Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 120 (400 mg, 0.81 mmol) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10 ml) en THF (10 ml)-etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (10 ml), y concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida para dar N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (380 mg, 100%) como un sólido blanco.

El compuesto del título (84 mg, 40%) se obtuvo como cristales blancos a partir del así obtenido N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (190 mg, 0.41 mmol) y pirrolidina (44 mg, 0.61 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 25.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 - 2.05 (4H, m), 3.20 (1H, s), 3.27 (2H, s), 3.45 - 3.56 (4H, m), 4.01 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.23 (0.6H, s amplio), 4.29 (1,4H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 28.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

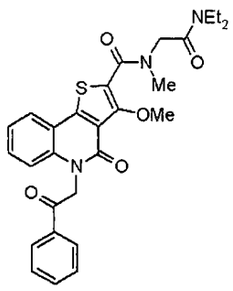


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1.54g, 67%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (1.85 g, 4.69 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (642 mg, 5.63 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.72 (4H, s amplio), 2.45 - 2.60 (4H, amplio), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 4.01 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.70 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 29.

Producción de N-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 58%) se obtuvo como cristales blancos a partir de N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina (190 mg, 0.41 mmol) obtenida en el Ejemplo 27 y dietilamina (45 mg, 0.61 mmol).

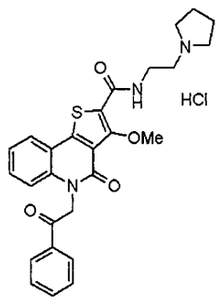
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05 - 1.31 (6H, m), 3.18 (1.2H, s), 3.26 (1.8H, s), 3.34 - 3.47 (4H, m), 4.01 (1.2H, s), 4.10 (1.8H, s), 4.30 (0.8H, s), 4.36 (1.2H, s), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d,

910

J = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.55 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 30.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

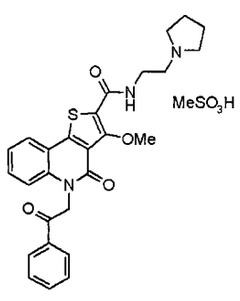


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.11 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, 75%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.77 - 2.10 (4H, m), 2.95 - 3.10 (2H, amplio), 3.29 - 3.40 (2H, m), 3.55 - 3.75 (4H, m), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.31 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 10.33 (1H, s amplio).

Ejemplo 31.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, metansulfonato.

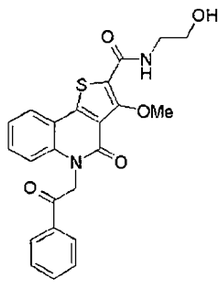


A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (200 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agregó una solución de ácido metansulfónico (39 mg, 0.41 mmol) en acetato de etilo (5 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (197 mg, 82%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.65 - 2.10 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.00 - 3.20 (2H, amplio), 3.35 - 3.45 (2H, amplio), 3.60 - 3.75 (4H, m), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 9.30 - 9.45 (1H, amplio).

Ejemplo 32.

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



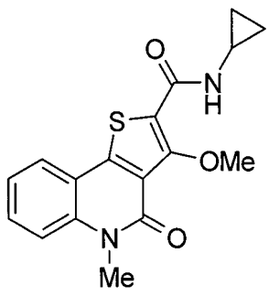
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65.8 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (89.0 mg, 0.226 mmol) y 2-aminoetanol (16.3 µl, 0.271 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.40 - 3.46 (2H, m), 3.54 - 3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.87 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.99 (2H, s), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.00 - 8.06 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 33.

912

Producción de N-ciclopropil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

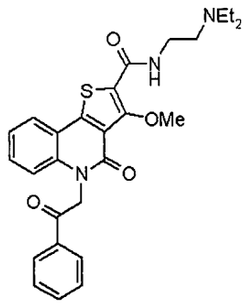


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y ciclopropanamina.

LC/EM 329 (M+H).

Ejemplo 34.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



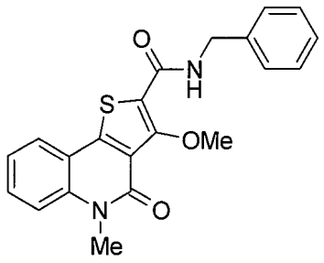
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (500 mg, 80%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.27 mmol) y N,N-dietiletilendiamina (220 mg, 1.90 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.00 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.50 - 2.62 (6H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.12 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

913

Ejemplo 35.

Producción de N-bencil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

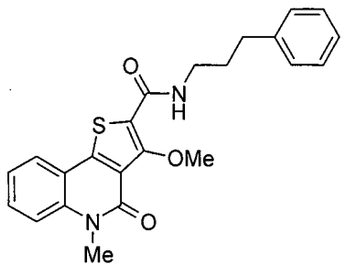


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 379 (M+H).

Ejemplo 36.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

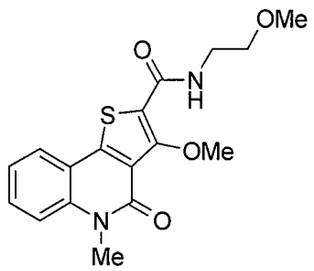


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 407 (M+H).

Ejemplo 37.

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



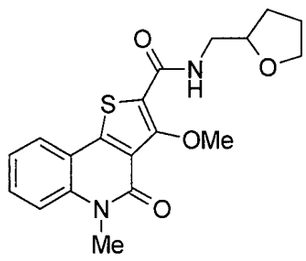
914

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 347 (M+H).

Ejemplo 38.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

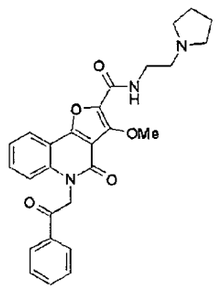


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 373 (M+H).

Ejemplo 39.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (150 mg, 0.397 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (65.4 µl, 0.516 mmol).

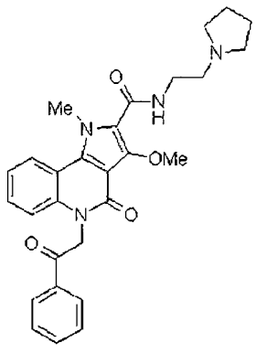
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.69 - 1.73 (4H, m), 2.49 - 2.51 (4H, m), 2.61 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.40 - 3.46 (2H, m), 4.15

915

(3H, s), 6.00 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.06 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 8.15 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 40.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

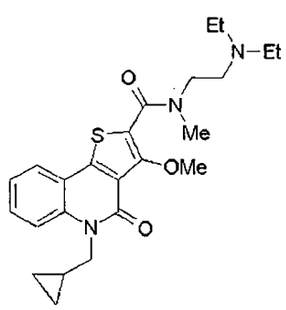


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (145 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (150 mg, 0.384 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63.3 µl, 0.499 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.65 - 1.75 (4H, m), 2.48 - 2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.61 - 7.66 (2H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.16 - 8.18 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 41.

Producción de 5-(ciclopropilmetil)-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



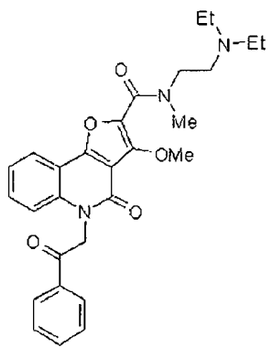
A una solución del compuesto del Ejemplo 121 (400 mg,

1.03 mmol) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 45.4 mg, 1.14 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. Ciclopropilmetilbromuro (120 µl, 1.24 mmol) se agregó a la mezcla resultante enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 hrs. La mezcla de reacción se agregó a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=3/7) para dar el compuesto del título (320 mg, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.45 - 0.50 (4H, m), 0.70 - 1.05 (6H, amplio), 1.23 - 1.31 (1H, m), 2.25 - 2.70 (6H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo 42.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrofuro[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



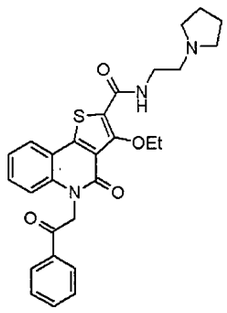
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (130 mg, 80%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (130 mg, 0.344 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72.3 µl, 0.477 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.75 - 0.90 (3H, amplio), 0.90 - 1.05 (3H, amplio), 2.25 - 2.40 (2H, amplio), 2.45 - 2.70 (4H, amplio), 2.95 - 3.30 (3H, amplio), 3.52 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.04

(3H, s), 5.99 (2H, s), 7.37 - 7.32 (1H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 43.

Producción de 3-etoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

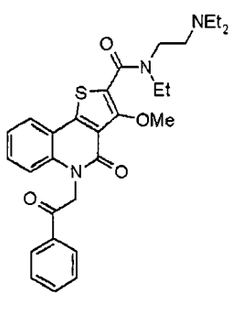


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 67%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (150 mg, 0.37 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (63 mg,0.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.39 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.72 (4H, s amplio), 2.40 - 2.60 (4H, amplio), 2.63 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.40 - 3.47 (2H, m), 4.31 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.10 (1H, amplio t), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 44.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



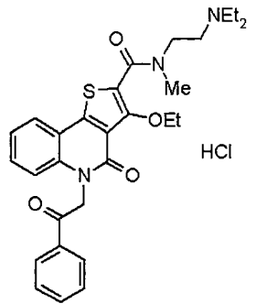
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

título (150 mg, 56%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y N,N,N'-trietiletilendiamina (110 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.14 (3H, amplio t), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.40 - 3.60 (4H, amplio), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 45.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (150 mg, 0.37 mmol), N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (72 mg, 0.55 mmol) y HOBt (74 mg, 0.55 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (105 mg, 0.55 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para dar un sólido no cristalino blanco (180 mg).

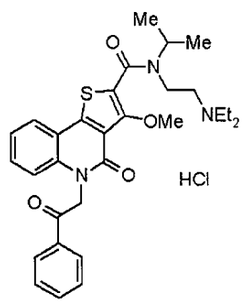
A una solución del sólido no cristalino blanco (180 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro

de acetato de etilo (0.1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (173 mg, 83%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (9H, m), 3.12 - 3.40 (9H, amplio), 3.84 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.75 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 9.85 - 10,10 (1H, amplio).

Ejemplo 46.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-(1-metiletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

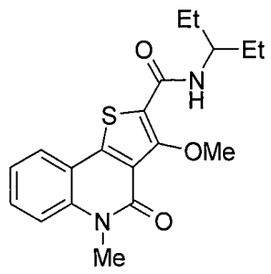


Del mismo modo que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (164 mg, 56%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y N,N-dietil-N'-isopropiletilendiamina (120 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.35 (12H, m), 3.15 - 3.40 (6H, amplio), 3.65 - 3.80 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 - 4.30 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 9.95 - 10.10 (1H, amplio).

Ejemplo 47.

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

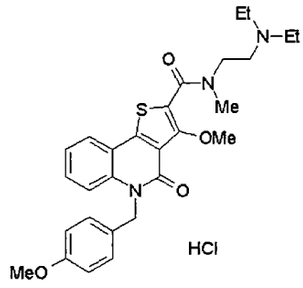


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y pentan-3-amina.

LC/EM 359 (M+H).

Ejemplo 48.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (4.90 g, 85%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (4.50 g, 11.4 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (2.40 ml, 14.8 mmol).

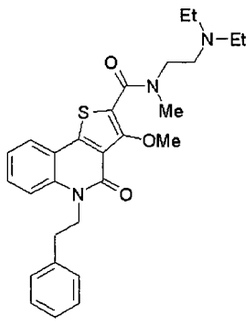
El compuesto del título (490 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (500 mg, 0.985 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (6H, amplio), 3.13 (3H, s), 3.10 - 3.40 (6H, amplio), 3.70 (3H, s), 3.87 (2H, t, *J*

= 6.6 Hz), 3.96 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 10.55 (1H, s).

Ejemplo 49.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

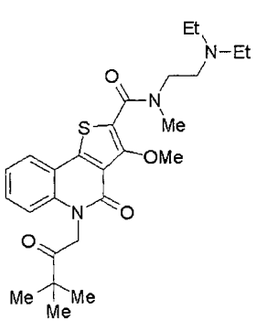


Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45.1 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0.323 mmol) y (2-bromoetil)benceno (53.5 µl, 0.387 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.75 - 1.05 (6H, amplio), 2.25 - 2.70 (6H, amplio), 2.92 - 2.97 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3.55 (2H, amplio), 3.88 (3H, s), 4.50 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 7.20 - 7.26 (1H, m), 7.30 - 7.36 (5H, m), 7.63 - 7.75 (2H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz).

Ejemplo 50.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]- 5-(3.3-dimetil-2-oxobutil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (45.1 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir

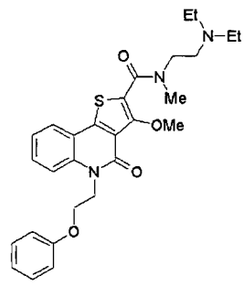
922

del compuesto del Ejemplo 121 (125 mg, 0.323 mmol) y 1-bromo-3.3-dimetilbutan-2-ona (57.9 µl, 0.441 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.30 (9H, s), 2.20 - 2.40 (6H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.87 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.28 - 7.34 (2H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz).

Ejemplo 51.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-fenoxietil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

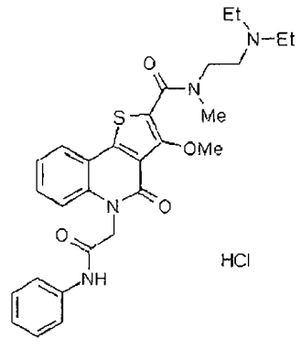


Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (75.1 mg, 43%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (135 mg, 0.348 mmol) y (2-bromoetoxi)benceno (105 mg, 0.522 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3,60 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 4.73 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 6.88 - 6.93 (3H, m), 7.22 - 7.36 (3H, m), 7.65 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 52.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



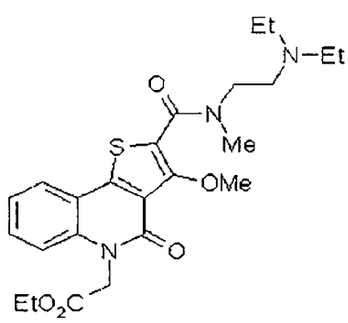
A una solución del compuesto del Ejemplo 122 (150 mg, 0.336 mmol), anilina (39.8 mg, 0.437 mmol) y HOBt (68.2 mg, 0.505 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (96.8 mg, 0.505 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1) para dar N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida como un aceite incoloro.

El compuesto del título (65.2 mg, 35%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio), 3.12 (3H, s), 3.15 - 3.40 (6H, amplio), 3.75 - 3.90 (2H, amplio), 3.92 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 - 7.38 (3H, m), 7.53 - 7.66 (4H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.5, 1.4 Hz), 9.76 (1H, s), 10.51 (1H, s).

Ejemplo 53.

Producción de etil [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acetato.



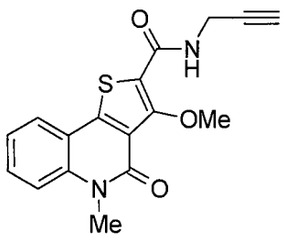
924

Del mismo modo que en el Ejemplo 41, el compuesto del título (680 mg, 83%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 121 (670 mg, 1.73 mmol) y etil bromoacetato (229 µl, 2.08 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 1.23 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.25 - 2.70 (6H, m), 3.06 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 54.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

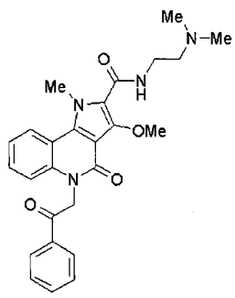


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 327 (M+H).

Ejemplo 55.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



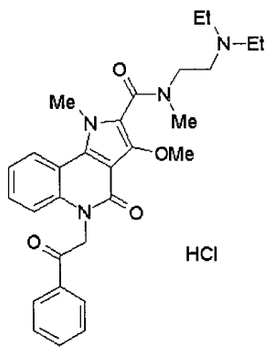
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

título (65.0 mg, 61%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (90.0 mg, 0.231 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (25.2 µl, 0.300 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.22 (6H, s), 2.44 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 56.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (90.0 mg, 0.231 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (48.6 µl, 0.300 mmol).

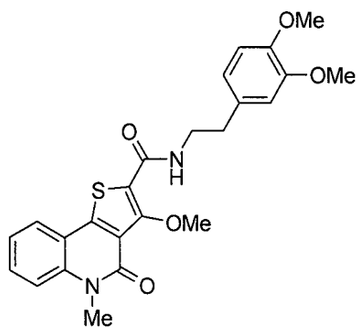
El compuesto del título (75.1 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.31 (6H, amplio), 2.95 - 3.40 (9H, amplio), 3.80 - 3.95 (5H, m), 4.03 (3H, s), 5.98

(2H, s), 7.29 - 7.50 (3H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.34 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 9.80 - 10.15 (1H, amplio).

Ejemplo 57.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

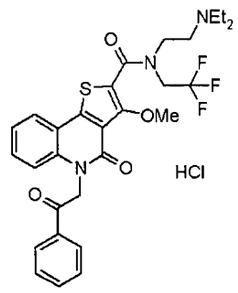


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(3.4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 453 (M+H).

Ejemplo 58.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



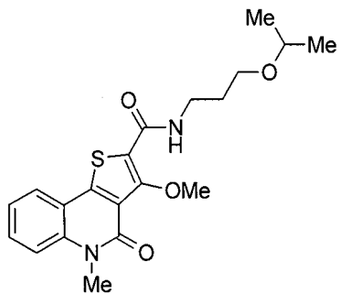
Del mismo modo que en el Ejemplo 45, el compuesto del título (12 mg, 7%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (116 mg, 0.29 mmol) y N,N-dietil-N'-(2,2,2-trifluoroetil)etilendiamina (70 mg, 0.35 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.10 (6H, amplio), 2.30 - 2.70 (6H, amplio), 3.75 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.02 (3H, s), 4.44 (2H,

amplio d, J = 7.8 Hz), 5.86 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.11 (2H, d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 59.

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

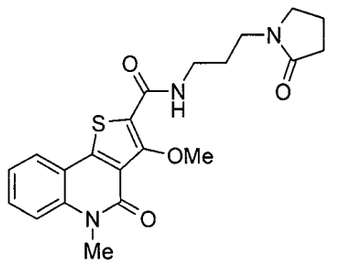


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 389 (M+H).

Ejemplo 60.

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



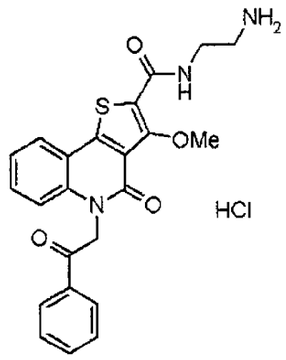
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 414 (M+H).

928

Ejemplo 61.

Producción de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

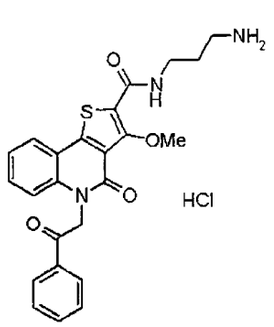


A solución del compuesto del Ejemplo 64 (90 mg, 0.17 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (10 ml) en acetato de etilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (78 mg, 97%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 - 7.59 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.94 (3H, s amplio), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 62.

Producción de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

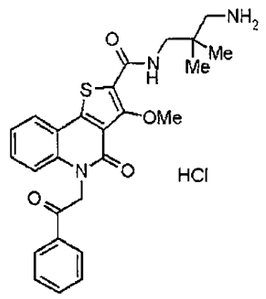


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (121 mg, 100%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 65 (130 mg, 0.24 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.80 - 1.90 (2H, m), 2.85 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.33 - 3.49 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.75 - 7.80 (4H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 63.

Producción de N-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida clorhidrato.

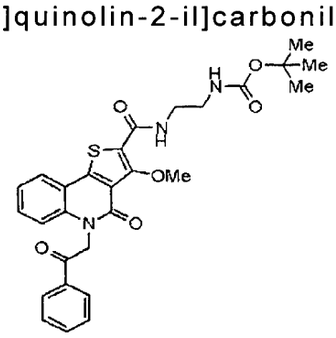


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (123 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 66 (150 mg, 0.26 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (6H, s), 2.69 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.32 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.90 (3H, s amplio), 8.06 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.17 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 64.

Producción de *terc*-butil [2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]carbamato.



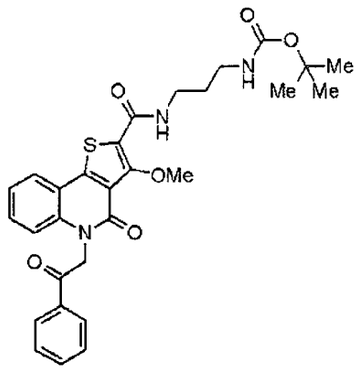
930

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y ter-butil N-(2-aminoetil)carbamato (122 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.37 (9H, s), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.99 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 - 8.07 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 65.

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)propil]carbamato.

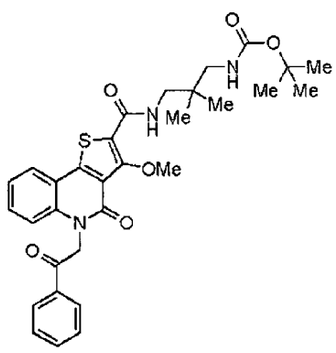


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (136 mg, 50%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y *terc*-butil N-(3-aminopropil)carbamato (133 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (9H, s), 1.60 - 1.70 (2H, m), 2.90 - 3.00 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.17 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 66.

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)-2,2-dimetilpropil]carbamato.

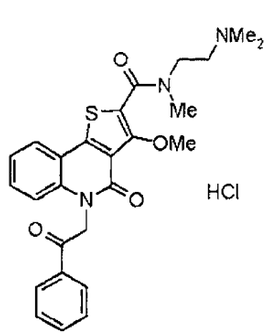


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (205 mg, 69%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-boc-amino-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina (154 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.42 (9H, s), 2.81 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.13 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.09 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.11 (1H, amplio t), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, amplio t).

Ejemplo 67.

Producción de N-[2-dimetilaminoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol), N,N,N'-trimetiletilendiamina (78 mg, 0.76 mmol) y HOBt (103 mg, 0.76 mmol) en DMF (5 ml) se agregó

932

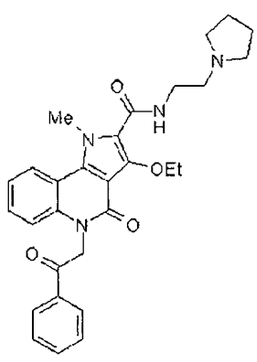
WSCD (145 mg, 0.76 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para dar N-[2-dimetilaminoetil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (180 mg) como una sustancia amorfa sin color.

A una solución de la N-[2-(dimetilaminoetil)]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (180 mg, 0.38 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (144 mg, 55%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 (6H, t, J = 7.1 Hz), 3.10 (3H, s), 3.39 - 3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, td, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H,d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.5 Hz).

Ejemplo 68.

Producción de 3-etoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



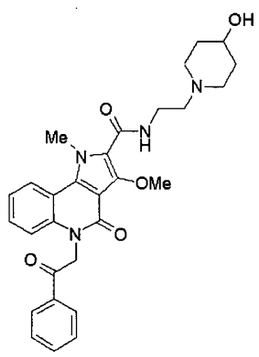
933

Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (44.0 mg, 18%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 30 (200 mg, 0.495 mmol) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (82.1 µl, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.65 - 1.75 (4H, amplio), 2.40 - 2.55 (4H, amplio), 2.62 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.05 - 3.47 (2H, m), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.39 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 69.

Producción de N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



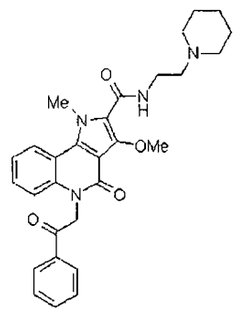
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 4-(2-aminoetil)ciclohexanol (96.0 mg, 0.606 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.50 (2H, amplio), 1.70 - 1.80 (2H, amplio), 2.00 - 2.15 (2H, amplio), 2.45 - 2.55 (2H, amplio), 2.70 - 2.85 (2H, amplio), 3.35 - 3.50 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.56 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76

(1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 70.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

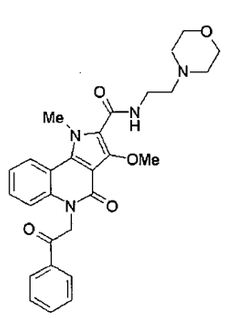


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 90%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (94.9 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (6H, amplio), 2.30 - 2.60 (6H, amplio), 3.40 - 3.45 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.78 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1,2 Hz).

Ejemplo 71.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



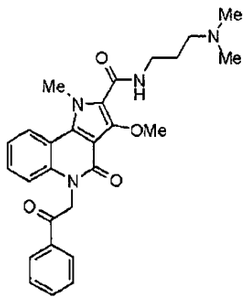
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (210 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y

1-(2-aminoetil)morfolina (87.3 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.40 - 2.55 (6H, amplio), 3.40 – 3.50 (2H, amplio), 3.61 (4H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.12 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 72.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



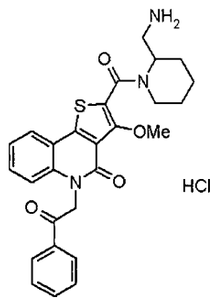
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (163 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (80.0 µl, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.75 - 1.84 (2H, m), 2.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.34 - 3.41 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.74 - 7.78 (1H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1,2 Hz).

Ejemplo 73.

Producción de 2-{[2-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno [3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, clorhidrato.

936



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol), 2-(boc-aminometil)piperidina (122 mg, 0.58 mmol) y HOBt (77 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (109 mg, 0.58 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 a 2/1) para dar *terc*-butil [(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato (150 mg) como un aceite incoloro.

A solución del *terc*-butil [(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-2-il)metil]carbamato obtenido (150 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (133 mg, 67%) como un polvo blanco.

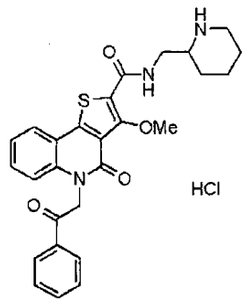
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.90 (6H, m), 3.00 - 3.15 (2H, m), 3.20 - 3.30 (1H, m), 3.60 - 3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.75 - 4.90 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.85 - 8.00 (4H, m),

937

8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 74.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

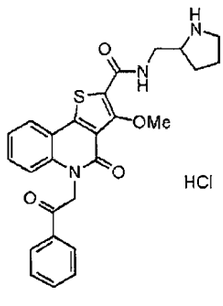


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (95 mg, 53%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-piperidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 - 1.91 (6H, m), 2.85 (1H, q, J = 12.0 Hz), 3.26 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m), 4.06 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.50 - 8.70 (1H, m), 8.70 - 8.85 (1H, m).

Ejemplo 75.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

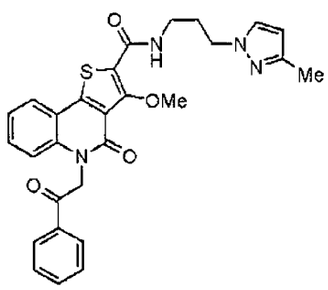


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (126 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-pirrolidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.63 - 1.75 (1H, m), 1.83 - 2.10 (3H, m), 3.11 - 3.27 (2H, m), 3.61 - 3.76 (3H, m), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.8, 1,2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.40 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.80 - 9.20 (2H, amplio).

Ejemplo 76.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

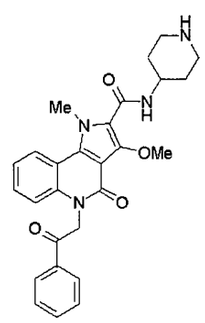


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (113 mg, 58%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y (3-metilpirazol-1-il)propanamina (79 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.02 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2,15 (3H, s), 3.26 - 3.35 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.09 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.03 - 8.19 (4H, m).

Ejemplo 77.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



939

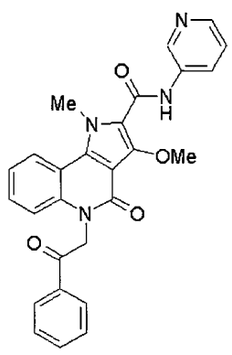
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (615 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (404 mg, 1.00 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (260 mg, 1.33 mmol).

El así obtenido *terc*-butilo 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (610 mg) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, solución de hidrógeno carbonato de sodio se agregó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (430 mg, 85%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 - 1.46 (2H, m), 1.78 - 1.84 (2H, m), 1.90 - 2.20 (1H, amplio), 2.50 - 2.60 (2H, m), 2.85 - 3.00 (2H, amplio), 3.80 - 3.95 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 78.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piridin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



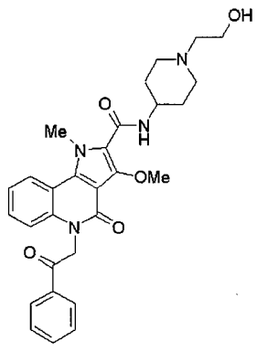
940

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol), 3-aminopiridina (60.6 mg, 0.644 mmol), HATU (245 mg, 0.644 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (336 µl, 1.93 mmol), y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (83.0 mg, 36%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.07 (3H, s), 4.33 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.32 - 7.34 (3H, m), 7.39 - 7.54 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.17 - 8.22 (3H, m), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.41 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.91 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 10.31 (1H, s).

Ejemplo 79.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.399 mmol), 2-bromoetanol (42.5 µl, 0.599 mmol), carbonato de potasio (248 mg, 1.80 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 10°C durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces

941

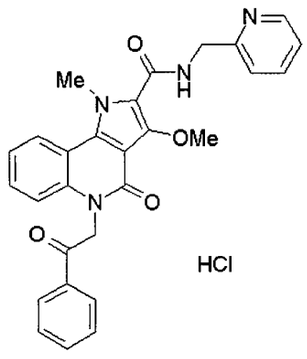
con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (68.0 mg, 33%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.51 - 1.62 (2H, m), 1.75 - 1.90 (2H, amplio), 2.18 (2H, t, *J* = 10. 5 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 2.70 - 2.85 (2H, amplio), 3.47- 3.52 (2H, m), 3.75 - 3.90 (1H, amplio), 3.98 (3H, s), 4.32 - 4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 202°C

Ejemplo 80.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28

942

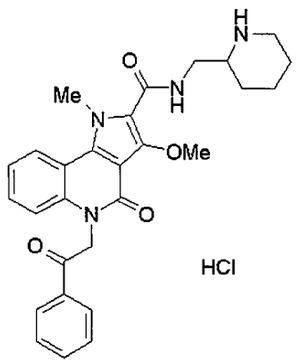
(200 mg, 0.512 mmol) y 2-(aminometil)piridina (69.6 mg, 0.644 mmol).

El Compuesto del título (222 mg, 87%) se obtuvo como un polvo blanco a partir de la así obtenida 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 4.08 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.85 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.32 (2H, m), 7.37 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.85 (3H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.31 - 8.40 (2H, m), 8.77 - 8.84 (2H, m).

Ejemplo 81.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



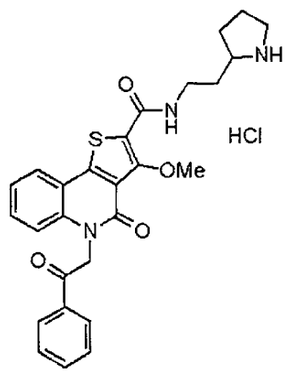
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (230 mg, 89%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 2-(aminometil)-1-N-boc-piperidina (138 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.95 (6H, amplio), 2.70 - 2.95 (1H, amplio), 3.15 - 3.35 (2H, amplio), 3.46 - 3.69 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.37 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.25 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1,1 Hz), 8.55 - 8.75 (1H, amplio), 8.75 - 8.90 (1H, amplio).

943

Ejemplo 82.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carboxamida, clorhidrato.

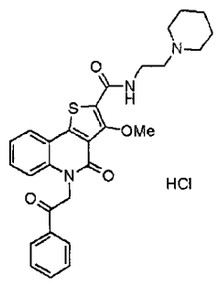


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (114 mg, 47%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminoetil-N-boc-pirrolidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.65 (1H, m), 1.80 - 2.10 (5H, m), 2.14 - 2.25 (1H, m), 3.10 – 3.20 (2H, m), 3.35 - 3.60 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.20 (3H, m), 8.50 - 9.50 (2H, amplio).

Ejemplo 83.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

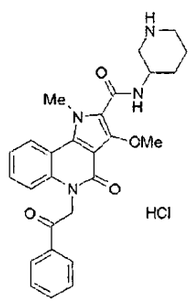


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (147 mg, 53%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (98 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.50 (1H, m), 1.65 - 1.80 (5H, m), 2.85 - 3.00 (2H, m), 3.26 (2H, amplio d, *J* = 5.1 Hz), 3.53 (2H, amplio d, *J* = 11.1 Hz), 3.73 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.40 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 9.80 - 9.90 (1H, amplio).

Ejemplo 84.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (67.1 mg, 27%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-1-N-boc-piperidina (129 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 2.05 (4H, m), 2.75 - 3.00 (2H, m), 3.20 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.25 - 3.40 (1H, amplio), 3.99 (3H, s), 4.20 - 4.30 (1H, amplio), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 8.85 - 9.05 (2H, amplio).

Ejemplo 85.

Producción de N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

Del mismo modo que en el Ejemplo 73, N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y N-boc-trans-1,2-diaminociclohexano(138 mg, 0.644 mmol).

Al así obtenido N-[trans-2-aminociclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato se agregó solución de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=20/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-etanol para dar el compuesto del título (80.0 mg, 33%) como cristales blancos.

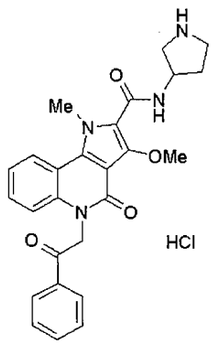
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.40 (4H, amplio), 1.50 - 1.75 (4H, amplio), 1.70 - 1.90 (1H, amplio), 1.90 - 2.05 (1H, amplio), 2.45 - 2.60 (1H, amplio), 3.45 - 3.60 (1H, amplio), 3.97 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz),

946

7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 86.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

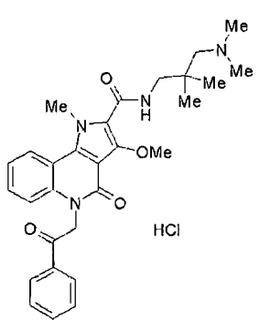


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (122 mg, 50%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-1-N-boc-pirrolidina (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.94 - 2.05 (1H, m), 2.20 - 2.32 (1H, m), 3.17 - 3.49 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.58 - 4.69 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1,1 Hz), 9.10 - 9.30 (2H, amplio).

Ejemplo 87.

Producción de N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



947

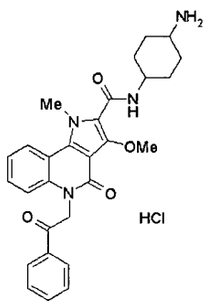
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol).

El compuesto del título (203 mg, 76%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida por aplicación de un método similar al del Ejemplo 30.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.03 - 3.07 (2H, amplio), 3.33 - 3.40 (2H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.36 - 7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.16 - 8.21 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 9.50 - 9.70 (1H, amplio).

Ejemplo 88.

Producción de N-(4-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (121 mg, 47%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (4-aminociclohexil)carbamato (138 mg, 0.644 mmol).

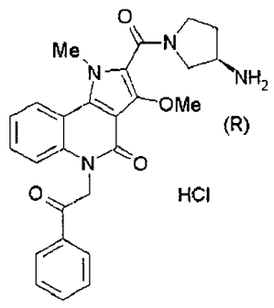
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 - 1.34 (1H, amplio),

948

1.55 - 1.75 (1H, amplio), 1.75 - 1.90 (2H, amplio), 1.95 - 2.20 (1H, amplio), 2.60 - 2.81 (2H, m), 3.15 - 3.45 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.16 - 8.20 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 8.65 - 8.95 (2H, amplio).

Ejemplo 89.

Producción de 2-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

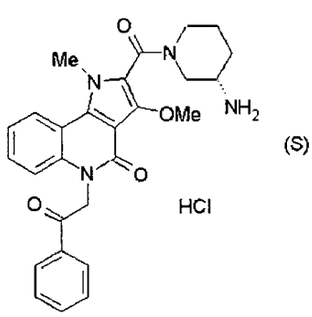


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butilo (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.95 - 2.15 (1H, m), 2.15 - 2.40 (1H, m), 3.57 - 3.92 (8H, m), 4.03 - 4.10 (3H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.28 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.30 - 8.50 (4H, amplio).

Ejemplo 90.

Producción de 2-{[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

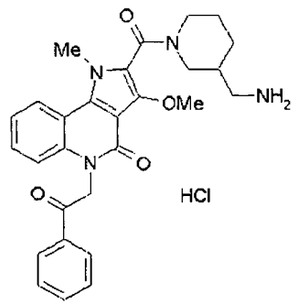


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 78%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (3S)-piperidin-3-ilcarbamato (120 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 2.00 (3H, amplio), 2.00 - 2.15 (1H, amplio), 2.75 - 3.30 (4H, amplio), 3.65 - 3.85 (0.5H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40 - 4.75 (0.5H, amplio), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.10 - 8.20 (5H, amplio), 8.34 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 91.

Producción de 2-{[3-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.

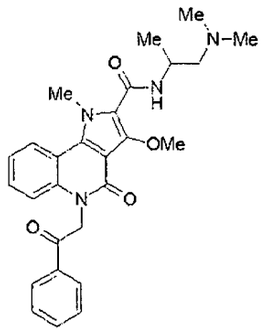


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (170 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil (piperidin-3-ilmetil)carbamato (143 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.60 (2H, amplio), 1.60 - 2.00 (3H, amplio), 2.55 - 3.05 (3H, amplio), 3.10 - 3.30 (1H, amplio), 3.60 - 3.80 (1H, amplio), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.25 - 4.60 (1H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.90 - 8.25 (5H, amplio), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 92.

Producción de N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

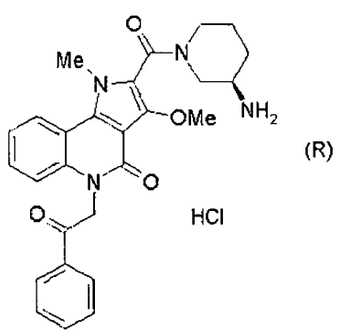


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (67.0 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (440 mg, 1.01 mmol) y 1-(dimetilamino)isopropilamina (68.1 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.20 (6H, s), 2.20 - 2.27 (1H, m), 2.39 - 2.46 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.98 - 4.10 (1H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 93.

Producción de 2-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]carbonil}-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.



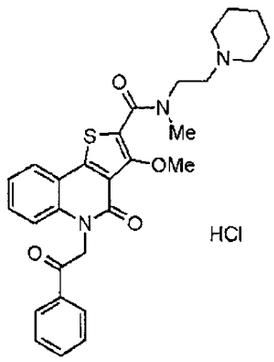
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del

título (190 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butilo (3R)-piperidin-3-ilcarbamato (133 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 2.00 (3H, amplio), 2.00 - 2.15 (1H, amplio), 2.75 - 3.30 (4H, amplio), 3.65 - 3.85 (0.5H, amplio), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40 - 4.75 (0.5H, amplio), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.10 - 8.30 (5H, amplio), 8.34 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 94.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

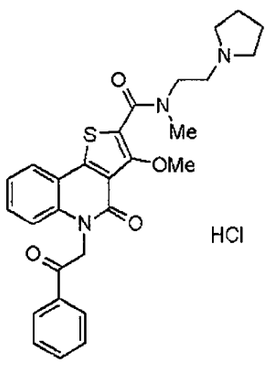


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (154 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)piperidina (108 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 - 1.45 (1H, m), 1.60 - 1.90 (4H, m), 2.80 - 3.00 (2H, amplio), 3.11 (3H, s), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.40 - 3.65 (2H, amplio), 3.80 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m), 9.75 - 9.90 (1H, amplio).

Ejemplo 95.

Producción de 3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

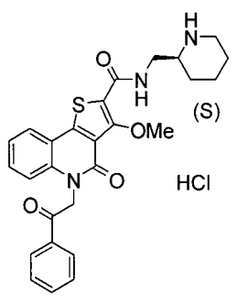


Del mismo modo que en el Ejemplo 67, el compuesto del título (153 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 1-(2-N'-metilaminoetil)pirrolidina (98 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 - 2.10 (4H, m), 2.90 - 3.15 (5H, m), 3.35 - 3.50 (2H, m), 3.50 - 3.80 (2H, amplio), 3.83 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 10.35 - 10.65 (1H, amplio).

Ejemplo 96.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2S)-piperidina-1-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-1-carboxamida, clorhidrato.



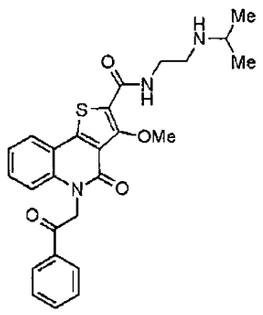
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (107 mg, 0.27 mmol) y (S)-2-(boc-aminometil)piperidina (58 mg, 0.27 mmol).

953

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 - 1.90 (6H, m), 3.00 - 3.40 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.70 - 4.90 (1H, amplio), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.95 - 8.19 (6H, m).

Ejemplo 97.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



A una solución mixta del compuesto del Ejemplo 61 (150 mg, 0.32 mmol) y acetona (0.2 ml) en metanol (5 ml)-DMF (5 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0.32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido blanco obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (69 mg, 45%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.83 - 2.89 (3H, m), 3.57 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 4.16 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.91 (1H,dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (3H, m).

Ejemplo 98

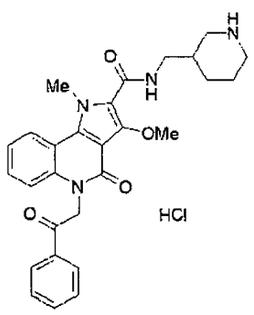
Producción de 3-metoxi-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

1023 Del mismo modo que en el Ejemplo 97, el compuesto del título (9 mg, 5%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 62 (190 mg, 0.38 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.08 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.75 - 1.88 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.76 - 2.85 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 6.4 Hz), 4.14 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.80 (1H, amplio t), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 99.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



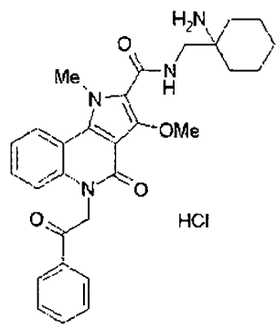
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (190 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del

compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (143 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (1H, amplio), 1.50 - 1.90 (3H, amplio), 1.95 - 2.15 (1H, amplio), 2.64 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.78 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.15 - 3.45 (4H, amplio), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 -7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.16 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.55 - 8.85 (2H, amplio).

Ejemplo 100.

Producción de N-[(1-aminociclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



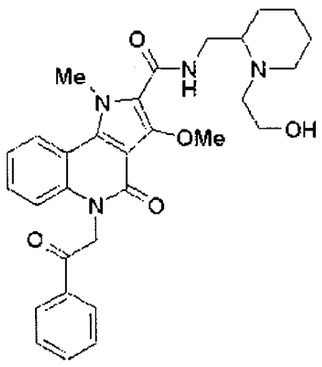
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (80.0 mg, 30%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y *terc*-butil [1-(aminometil)ciclohexil]carbamato (147 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.70 (10H, amplio), 3.61 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.04 (3H, s), 4.34 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.31 - 7.32 (2H, m), 7.50 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.80 - 8.00 (3H, amplio), 8.16 - 8.22 (3H, m), 8.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 101.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

c]quinolin-2-carboxamida.

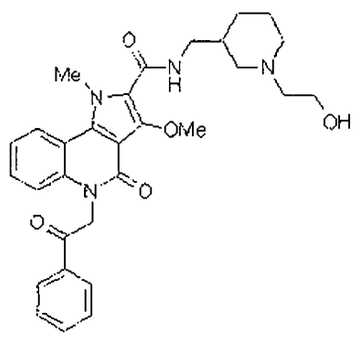


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (47.1 mg, 39%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 81 (200 mg, 0.399 mmol) y 2-bromoetanol (24.2 µl, 0.341 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.75 (6H, amplio), 2.20 - 3,10 (5H, amplio), 3.40 - 3.65 (4H, amplio), 3.98 - 4.05 (3H, amplio), 4.15 - 4.50 (4H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.00 - 8.20 (3H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 102.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



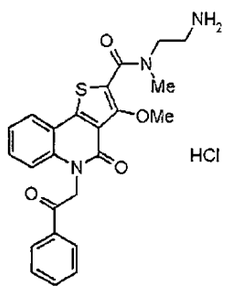
Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (85.2 mg, 50%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 99 (160 mg, 0.306 mmol) y 2-bromoetanol (65.0 µl, 0.918 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.90 - 1.10 (1H, amplio),

1.35 - 1.55 (1H, amplio), 1.55 - 1.90 (4H, amplio), 1.96 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.72 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.83 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.15 - 3.30 (2H, amplio), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.30 - 4.34 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 103.

Producción de N-(2-aminoetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol), 1-boc-amino-2-metilaminoetano clorhidrato (321 mg, 1.52 mmol), trietilamina (154 mg, 1.52 mmol) y HOBt (206 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 ml) se agregó WSCD (290 mg, 1.52 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=2/1) para dar *terc*-butil {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato (230 mg) como un aceite incoloro.

Una solución del *terc*-butil {2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-

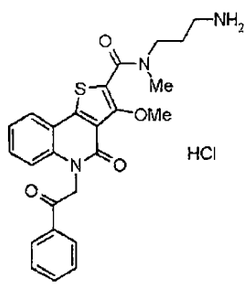
45B

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}carbamato obtenido (230 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (178 mg, 48%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.00 - 3.10 (5H, m), 3.60 - 3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.80 - 7.98 (4H, m), 8.17 (2H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 104.

Producción de N-(3-aminopropil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol), 1-boc-amino-3-metilaminopropano (286 mg, 1.52 mmol) y HOBt (206 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 ml) se agregó WSCD (290 mg, 1.52 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de

959

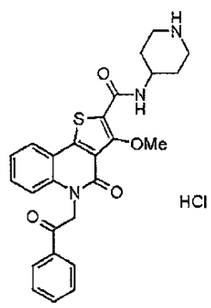
etilo/hexano=2/1) para dar *terc*-butil {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato (230 mg) como un sólido no cristalino blanco.

A solución del *terc*-butil {3-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]propil}carbamato obtenido (230 mg) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de étilo (8 ml) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (216 mg, 54%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.70 - 2.90 (2H, amplio), 3.06 (3H, s), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 - 7.67 (4H, m), 7.75 - 7.79 (4H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.17-8.19 (2H, m).

Ejemplo 105.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (222 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (305 mg, 1.52 mmol).

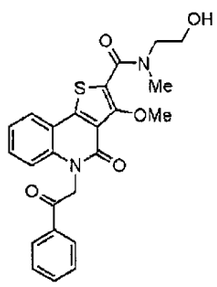
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.70 - 1.95 (2H, m), 2.05 (2H, d, *J* = 11.1 Hz), 3.04 (2H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.29 (2H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.03 - 4.12 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5

960

Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.70 - 8.85 (2H, amplio).

Ejemplo 106.

Producción de N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

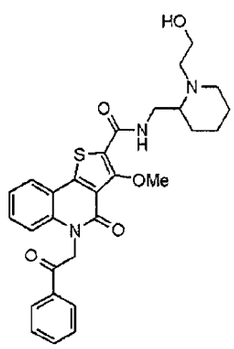


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1,16 g, 68%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (1.50 g, 3.80 mmol) y N-metil-2-aminoetanol (428 mg, 5.70 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.00 - 3,10 (1H, amplio), 3.21 (3H, s), 3.65 - 3.80 (2H, amplio), 3.80 - 4.00 (2H, amplio), 4.04 (3H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.65 - 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 107.

Producción de N-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 101, el compuesto del

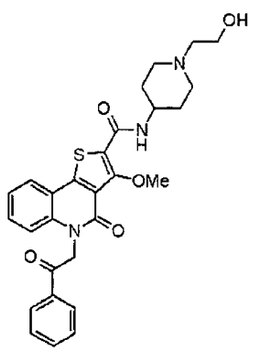
961

título (29 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 74 (100 mg, 0.19 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.50 (3H, m), 1.50 - 1.80 (3H, m), 2.27 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 2.35 - 2.60 (3H, m), 2.75 - 2.90 (1H, m), 2.95 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.45 - 3.60 (4H, m), 4.44 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.10 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 108.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 101, el compuesto del título (41 mg, 27%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (150 mg, 0.29 mmol).

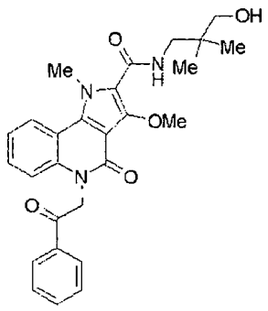
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.75 (2H, m), 1.84 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 10.2 Hz), 2.37 - 2.44 (2H, m), 2.77 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.46 - 3.52 (2H, m), 3.75 - 3.85 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.71 - 7.80 (2H, m), 8.05 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 109.

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

462

carboxamida.

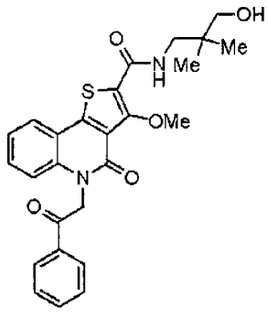


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 62%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (66.4 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.88 (6H, s), 3.22 - 3.24 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.78 (1H, t, *J* = 8.3 Hz), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.10 - 8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 110.

Producción de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (251 mg, 69%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (300 mg, 0.76 mmol) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (118 mg, 1.14 mmol).

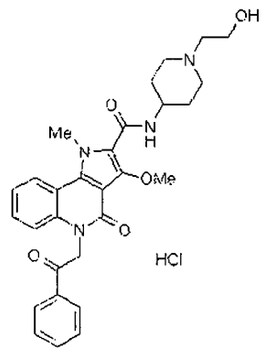
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, s), 3.25 - 3.35 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.99 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H,

963

dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz).

Ejemplo 111.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

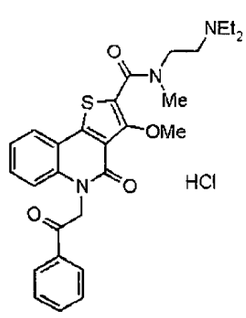


A una solución del compuesto del Ejemplo 79 (150 mg, 0.290 mmol) en acetato de etilo (4 ml)/etanol (6 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (80.0 µl). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (72 mg, 45%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.88 - 2.20 (4H, amplio), 3.05 - 3.65 (6H, amplio), 3.74 - 3.82 (2H, amplio), 3.90 - 4.15 (4H, amplio), 4.28 (3H, s), 5.30 - 5.45 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.09 - 8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 9.75 - 10.10 (1H, amplio).

Ejemplo 112.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi—N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

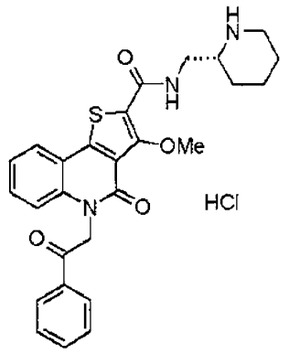


Del mismo modo que en el Ejemplo 30, el compuesto del título (289 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (330 mg, 0.65 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletilendiamina (149 mg, 1.14 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.40 (6H, amplio), 3.10 - 3.40 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.84 - 3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 10.35 - 10.60 (1H, amplio).

Ejemplo 113.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



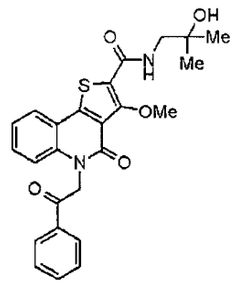
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (166 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y (R)-2-aminometil-1-N-boc-piperidina (163 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.95 (6H, m), 2.75 - 3.00 (1H, m), 3.25 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.49 - 3.57 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 4.07 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.27 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.70 - 8.90 (2H, m).

965

Ejemplo 114.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

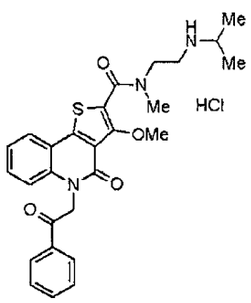


Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (108 mg, 47%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-amino-2-metil-2-propanol (68 mg, 0.76 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (6H, s), 3.31 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.77 (1H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.98 (1H, t, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 115.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



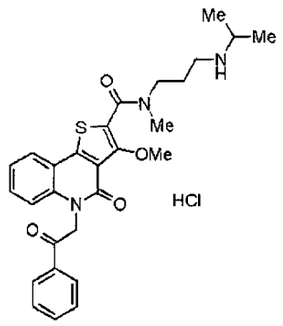
A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (130 mg, 0.27 mmol), acetona (155 mg, 2.67 mmol) y ácido acético (0.1 ml) en THF (5 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de

hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar un aceite sin color (0.09 g). A una solución del aceite sin color obtenido en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (73 mg, 52%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.35 (6H, amplio), 3.05 - 3.25 (5H, m), 3.30 - 3.40 (1H, m), 3.76 (2H, amplio t, J = 6.6 Hz), 3.90(3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J =7.2, 1.2 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.50 - 8.80 (2H, amplio).

Ejemplo 116.

Producción de 3-metoxi-N-metil-N-{3-[(1-metiletil)amino]propil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 115, el compuesto del título (118 mg, 73%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 104 (150 mg, 0.30 mmol).

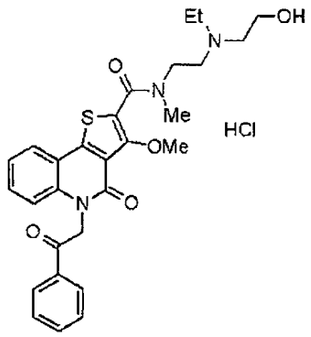
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio),

967

1.85 - 2.05 (2H, amplio), 2.70 - 3.00 (2H, amplio), 3.07 (3H, s), 3.20 - 3.40 (1H, m), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 7.62 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.65 - 8.80 (2H, amplio).

Ejemplo 117.

Producción de N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



A una solución del compuesto del Ejemplo 106 (1.0 g, 2.21 mmol) y trietilamina (269 mg, 2.66 mmol) in diclorometano (20 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (279 mg, 2.44 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida para dar N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (1.01 g) as un sólido no cristalino blanco.

Una solución de la N-(2-cloroetil)-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida obtenida (200 mg, 0.43 mmol), N-etilaminoetanol (228 mg, 2.55 mmol), diisopropiletilamina (330 mg, 2.55 mmol) y yoduro de sodio (64 mg, 0.43 mmol) en 1-butanol (5 ml) se agitó a 11°C

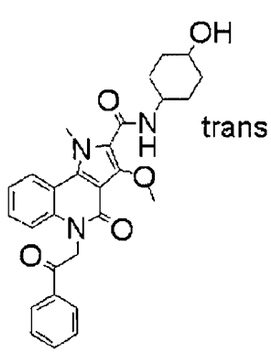
durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=20/1) para dar N-{2-[etil(2-hidroxietil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (0.08 g) como un sólido no cristalino blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 - 1.15 (0.75H, amplio), 1.20 - 1.35 (2.25H, m), 2.20 - 2.9 0 (4H, m), 3.16 (0.75H, s), 3.20 (2.25H, s), 3.50 - 3.95 (6H, m), 4.02 - 4.04 (3H, m), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (2H, t, *J* =7.5 Hz), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 8.09 - 8.12 (2H, m).

A una solución del sólido no cristalino blanco obtenido en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0,1 ml). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7 mg, 5%) como un polvo blanco.

Ejemplo 118.

Producción de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

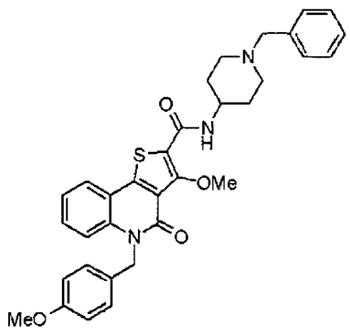


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (230 mg, 95%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (74.2 mg, 0.644 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.44 (4H, m), 1.83 - 1.92 (4H, m), 3.40 - 3.55 (1H, amplio), 3.68 - 3.85 (1H, amplio), 3.96 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.57 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 5.96 (2H, s), 7.28 - 7.38 (2H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (2H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 119.

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



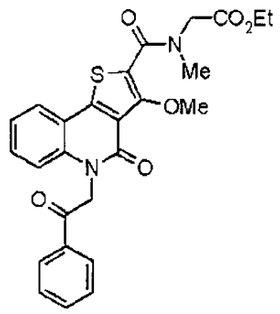
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (1.17 g, 82%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (1.0 g, 2.52 mmol) y 4-amino-1-bencilpiperidina (720 mg, 3.78 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, amplio d), 2.17 (2H, t, *J* = 10.2 Hz), 2.65 - 2.80 (2H, amplio d), 3.50 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.80 - 3.90 (1H, amplio), 4.08 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.85 - 6.88 (2H, m), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.25 - 7.34 (5H, m), 7.39 - 7.56 (2H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.00 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 120.

970

Producción de etil éster de N-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}-N-metilglicina.

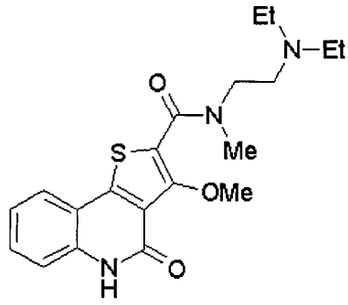


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (400 mg, 91%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 7 (350 mg, 0.89 mmol) y etil éster de sarcosina, clorhidrato (204 mg, 1.33 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 - 1.35 (3H, m), 3.19 (1.2H, s amplio), 3.24 (1,8H, s), 3.98 (1,2H, s amplio), 4.08 (1,8H, s), 4.15 - 4.30 (4H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.33 - 7.39 (1H, m), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 121.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



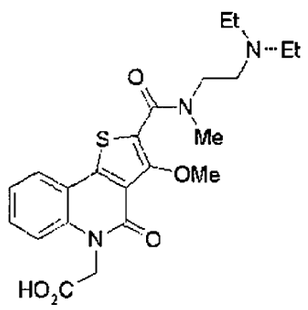
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 48 (4.10 g, 8.08 mol), ácido trifluoroacético (34 ml) y ácido trifluorometansulfónico (6.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs y a 8°C durante 2.5 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregaron acetato de etilo y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio al residuo. La mezcla

se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/2) para dar el compuesto del título (1.50 g, 48%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.10 (6H, amplio), 2.20 - 2.70 (6H, amplio), 3.05 (3H, s), 3.40 - 3.60 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.38 - 7.31 (1H, m), 7.39 - 7.55 (1H, m), 7.82 - 7.85 (1H, m), 11.75 (1H, s).

Ejemplo 122.

Producción de ácido [2-{[2-(dietilamino)etil](metil)carbamoil}-3-metoxi-4-oxotieno[3,2-c]quinolin-5(4H)-il]acético.

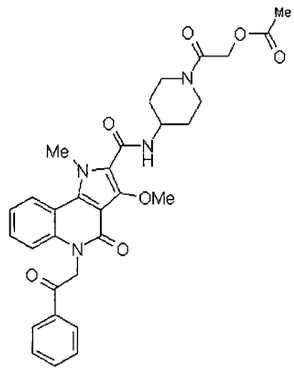


Una solución del compuesto del Ejemplo 53 (670 mg, 1.41 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (1.0 ml) en etanol (7.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y concentró bajo presión reducida. Se agregó THF al residuo y, luego de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (580 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.35 (6H, amplio), 2.70 - 3.30 (9H, m), 3.70 - 3.85 (2H, amplio), 3.91 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 123.

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxo etilo.

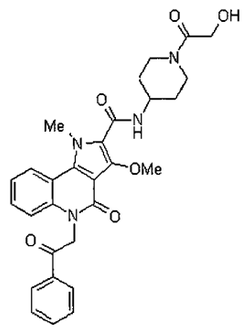


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (122 µl, 0.880 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (47.3 µl, 0.440 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para dar el compuesto del título (171 mg, 75%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80 - 3.00 (1H, m), 3.10 - 3.25 (1H, m), 3.60 - 3.80 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.25 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.80 (2H, d, *J* = 1.8 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 124.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



1) Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 123 (125 mg, 0.218 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) en THF (2 ml)-etanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-THF para dar el compuesto del título (59.2 mg, 51%) como cristales blancos.

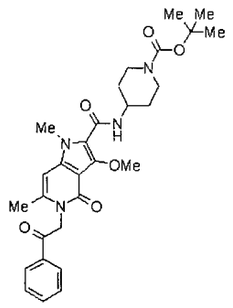
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.85 - 3.00 (1H, m), 3.05 - 3.25 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.30 (4H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

2) El polvo blanco se recristalizó a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 224°C

Ejemplo 125.

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-

2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.

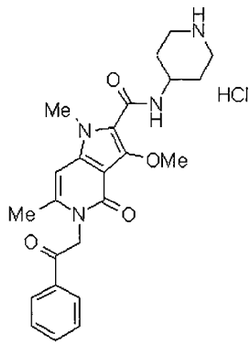


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (315 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (290 mg, 0.818 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (212 mg, 1.06 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 - 1.51 (11H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 - 3.05 (2H, m), 3.77 - 3.90 (5H, m), 3.92 - 4.04 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55 - 7.66 (3H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 126.

Producción de 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



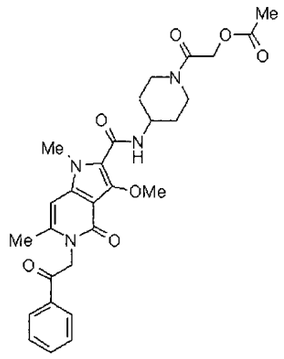
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 125 (300 mg, 0.559 mmol) y acetato de etilo (4 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el

compuesto del título (240 mg, 91%) como un polvo blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.61 - 1.84 (2H, m), 1.95 - 2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.92 - 3,12 (2H, m), 3.20 - 3.32 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.94 - 4.15 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.61 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.68 - 7.81 (2H, m), 8.04 - 8.19 (2H, m), 8.64 (1H, s amplio.), 8.87 (1H, s amplio).

Ejemplo 127.

Producción de acetato de 2-[4-({[3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxo etilo.

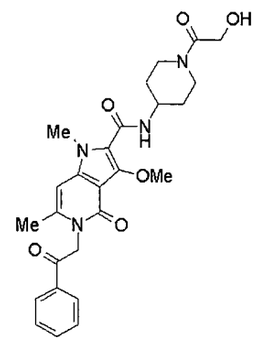


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (210 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 126 (225 mg, 0.476 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (61.4 µl, 0.571 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 - 1.64 (2H, m), 1.78 - 1.97 (2H, m), 2.09 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.79 - 2.97 (1 H, m), 3.09 - 3.25 (1 H, m), 3.58 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.20 (5 H, m), 4.79 (2 H, s), 5.62 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.68 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 128.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

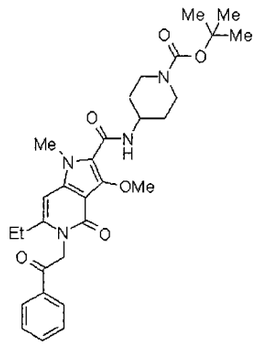


Del mismo modo que en el Ejemplo 124, el compuesto del título (156 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 127 (200 mg, 0.373 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml), THF (2.5 ml) y etanol (5 ml).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 - 1.61 (2 H, m), 1.79 - 1.93 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.82 - 2.98 (1 H, m), 3.04 - 3.20 (1 H, m), 3.57 - 3.71 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.25 (7 H, m), 4.50 (1 H, d, J = 5.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 129.

Producción de *terc*-butil 4-({[6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.



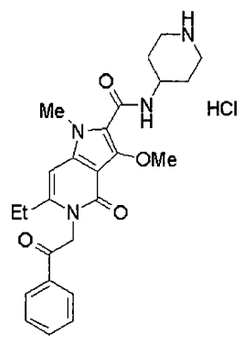
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (126 mg, 84%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 42 (100 mg, 0.271 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (70.7 mg, 0.353 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, J = 7.3 Hz),

1.32 - 1.51 (11 H, m), 1.74 - 1.89 (2 H, m), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.85 - 3.04 (2 H, m), 3.77 - 3.91 (5 H, m), 3.91 - 4.05 (4 H, m), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 8.06 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 130.

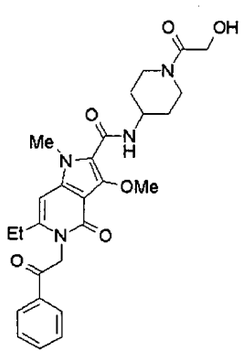
Producción de 6-etil-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



A solución del compuesto del Ejemplo 129 (115 mg, 0.209 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml) en acetato de etilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

Ejemplo 131.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



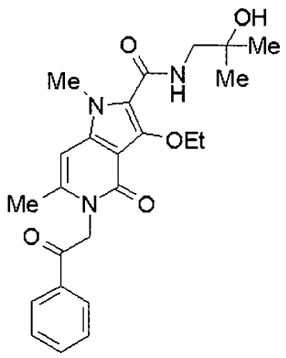
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 130 (90.0 mg,

0.185 mmol), trietilamina (76.9 µl, 0.555 mmol) y THF (5 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (2 3.8 µl, 0.221 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se disolvió en THF (1.2 ml)-etanol (2.5 ml). Se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (250 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (0.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (61.2 mg, 65%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.23 (3 H, m), 1.31 - 1.59 (2 H, m,), 1.80 - 1.94 (2 H, m,), 2.58 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.83 - 2.99 (1 H, m), 3.04 - 3.21 (1 H, m), 3.59 - 3.70 (1 H, m,), 3.89 (3 H, s), 3.97 - 4.26 (7 H, m), 4.49 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.56 - 7.67 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 132.

Producción de 3-etoxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

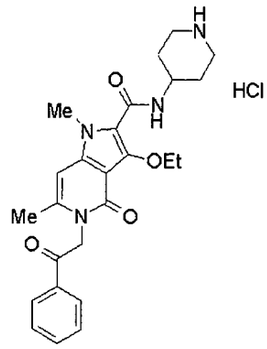


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (65.8 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (100 mg, 0.271 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (31.5 mg, 0.353 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 (6 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.24 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.35 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.66 (1 H, s), 5.61 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.69 - 7.79 (1 H, m), 7.93 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 133.

Producción de 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato.



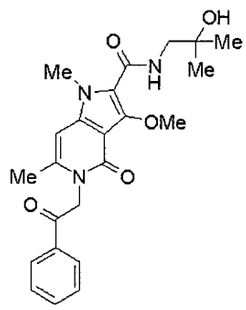
Del mismo modo que en el Ejemplo 73, el compuesto del título (303 mg, 95%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (250 mg, 0.679 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (177 mg, 0.882 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz),

1.61 - 1.81 (2 H, m), 1.97 - 2.12 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.94 - 3.10 (2 H, m), 3.21 - 3.32 (2 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 - 7.81 (2 H, m), 8.04 - 8.17 (2 H, m), 8.85 (2 H, s amplio).

Ejemplo 134.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

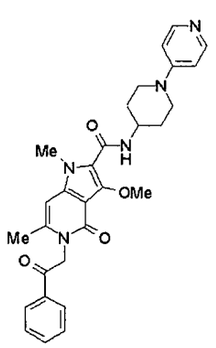


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (201 mg, 84%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (200 mg, 0.564 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (65.4 mg, 0.734 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 (6 H, s), 2.29 (3 H, s), 3.24 (2 H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.89 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.65 (1 H, s), 5.62 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 7.85 (1 H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 135.

Producción de 3-metoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

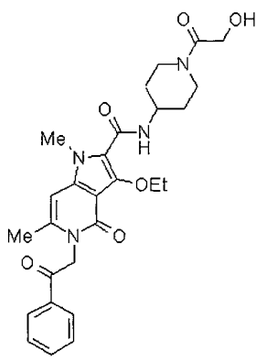


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (656 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (500 mg, 1.41 mmol) y 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina (388 mg, 1.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 - 1.65 (2 H, m), 1.85 - 1.97 (2 H, m,), 2.28 (3 H, s), 2.98 - 3,14 (2 H, m), 3.77 - 3.90 (5 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.01 - 4.15 (1 H, m), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 6.82 (2 H, d, J = 1.5 Hz), 7.56 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.05 - 8.20 (4 H, m).

Ejemplo 136.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



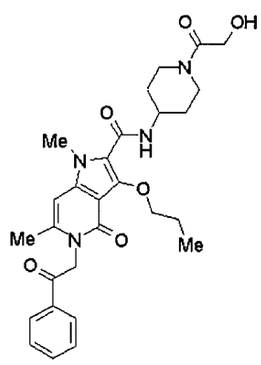
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 133 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (122 µl, 0.880 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (47.3 µl, 0.440 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (7 ml) y THF (2 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (102 mg, 65%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 - 1.57 (2 H, m), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.03 - 3.19 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.18 - 4.28 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 4.50 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.55 - 7.78 (4 H, m), 8.06 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo 137.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



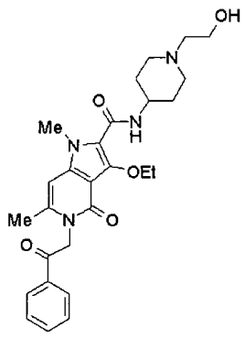
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (45.2 mg, 33%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 46 (100 mg, 0.262 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (61.1 mg, 0.314 mmol) y trietilamina (43,5 µl, 0.314 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.22 - 1.53 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (2 H, m), 1.85 - 1.95 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.77 - 2.92 (1 H, m), 3.00 - 3.17 (1 H, m), 3.60 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.25 (3 H, t, J = 6.7 Hz), 4.50 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.55 - 7.67 (3 H, m,), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.05 - 8.16 (2 H, m).

903

Ejemplo 138.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

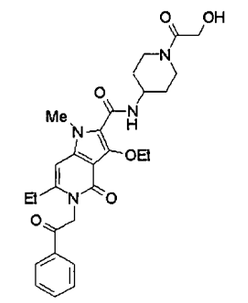


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (78.5 mg, 57%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 133 (135 mg, 0.277 mmol) y 2-bromoetanol (58.9 µl, 0.832 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 - 1.57 (2 H, m), 1.78 - 1.91 (2 H, m), 2.09 - 2.22 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.38 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 2.67 - 2.81 (2 H, m,), 3.48 (2 H, q, J = 6.2 Hz), 3.70 - 3.83 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.29 - 4.41 (3 H, m), 5.61 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.56 - 7.68 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.15 (2 H, m).

Ejemplo 139.

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



1) A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 48 (74.0 mg, 0.194 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol,

984

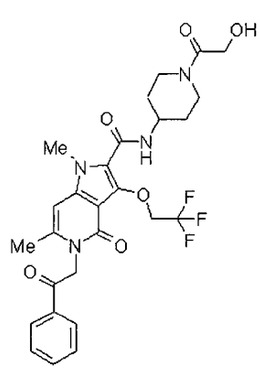
clorhidrato (49.1 mg, 0.252 mmol), HOBt (39.2 mg, 0.290 mmol) y trietilamina (34.9 µl, 0.252 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (61.2 mg, 60%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.29 (6 H, m), 1.32 - 1.56 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (2 H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.80 - 2.94 (1 H, m), 3.04 - 3.19 (1 H, m), 3.59 - 3.72 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.17 - 4.27 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.56 - 7.65 (2 H, m), 7.66 - 7.77 (2 H, m), 8.07 - 8.14 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. punto de fusión: 204°C

Ejemplo 140.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



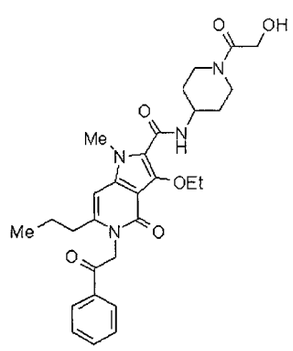
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (70.0 mg, 0.166 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (42.0 mg, 0.216 mmol), HOBt (33.6 mg, 0.249 mmol) y trietilamina (29.9 µl, 0.216 mmol) en DMF (3 ml) se agregó WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (51,3 mg, 55%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.94 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.74 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.16 (1 H, m), 3.63 - 3.75 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.06 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.65 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.70 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.15 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. punto de fusión: 132°C

Ejemplo 141.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-6-propil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

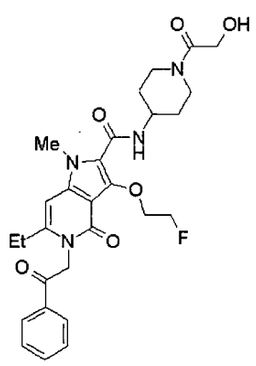


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 57 (200 mg, 0.504 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (128 mg, 0.656 mmol), HOBt (102 mg, 0.757 mmol) y trietilamina (90.8 µl, 0.656 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (145 mg, 0.757 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (224 mg, 83%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.93 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.31 - 1.66 (4 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.51 - 2.59 (2 H, m), 2.81 - 2.95 (1 H, m), 3.04 - 3.18 (1 H, m), 3.61 - 3.71 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.96 - 4.14 (3 H, m), 4.18 - 4.27 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.1 Hz), 5.55 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.56 - 7.77 (4 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

Ejemplo 142.

Producción de 6-etil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



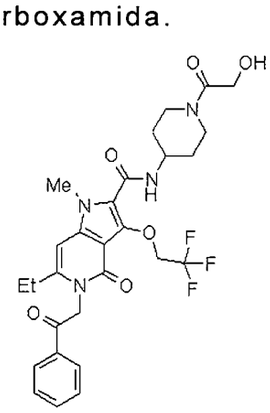
907

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 59 (202 mg, 0.504 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (128 mg, 0.656 mmol), HOBt (102 mg, 0.757 mmol) y trietilamina (90.8 µl, 0.656 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (145 mg, 0.757 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (219 mg, 80%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 - 1.48 (2 H, m), 1.87 (2 H, s), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.17 (1 H, m), 3.57 - 3.73 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.97 - 4.13 (3 H, m), 4.18 - 4.32 (1 H, m), 4.45 - 4.81 (5 H, m), 5.59 (2 H, s), 6.49 - 6.56 (1 H, m), 7.55 - 7.66 (3 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 8.06 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 143.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



1) A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 61 (230 mg, 0.527 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol,

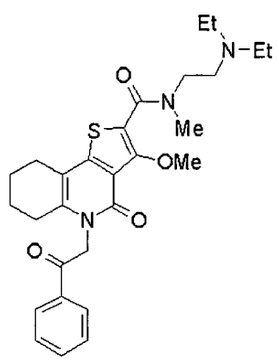
clorhidrato (133 mg, 0.685 mmol), HOBt (107 mg, 0.791 mmol) y trietilamina (95.0 µl, 0.685 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (152 mg, 0.791 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/3 - 1/0), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (146 mg, 48%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.13 - 1.49 (5 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 2.76 - 2.88 (1 H, m), 3.02 - 3.15 (1 H, m), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.16 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.05 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 5.63 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.61 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.08 - 8.14 (2 H, m).

2) Los cristales blancos se recristalizaron a partir de etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales blancos. Punto de fusión: 159°C

Ejemplo 144.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5,6,7,8,9-hexahidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

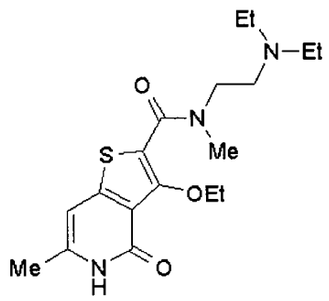


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (54.0 mg, 28%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 66 (150 mg, 0.377 mmol) y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina (79.3 µl, 0.490 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.74 - 1.05 (6 H, m), 1.67 - 1.85 (4 H, m), 2.19 - 2.65 (10 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.40 - 3.56 (2 H, m), 3.82 (3 H, s), 5.65 (2 H, s), 7.61 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 145.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

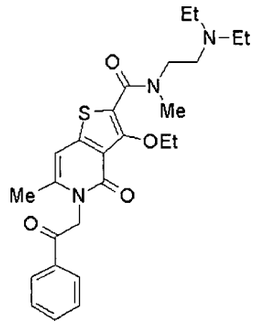


Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 70 (2.50 g, 6.51 mmol), ácido clorhídrico 6N (15 ml) y DMF (15 ml) se agitó durante 15 hrs en condiciones de reflujo. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y agua (20 ml) se agregó al residuo. La mezcla se neutralizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (568 mg, 24%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.05 (6H, m), 1.21 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.25 - 2.65 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.40 - 3.55 (2H, m), 4.13 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.54 (1H, s), 11.41 (1H, s).

Ejemplo 146.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

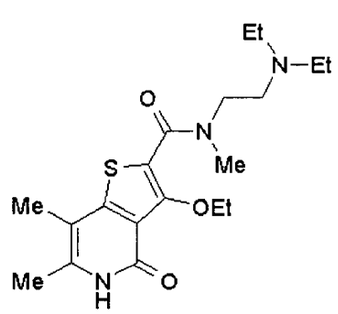


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 145 (300 mg, 0.821 mmol), bromuro de fenacilo (196 mg, 0.985 mmol), carbonato de potasio (272 mg, 1.97 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 6°C durante 15 hrs. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó en forma consecutiva con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano = 1/9 a 10/0) para dar el compuesto del título (51.2 mg, 13%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.70 - 1.05 (6H, m), 1.15 - 1.20 (3H, m), 2.25 - 2.65 (9H, m), 3.02 (3H, s amplio), 3.40 - 3.55 (2H, m), 4.05 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.66 (2H, s), 6.80 - 6.81 (1H, m), 7.62 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 147.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

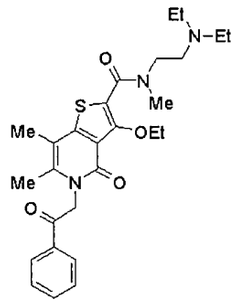


Del mismo modo que en el Ejemplo 145, el compuesto del título (60 mg, 29%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 74 (220 mg, 0.55 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.17 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.48 - 2.73 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.61 (2H, s amplio), 4.27 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 12.31 (1H, s amplio).

Ejemplo 148.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6,7-trimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

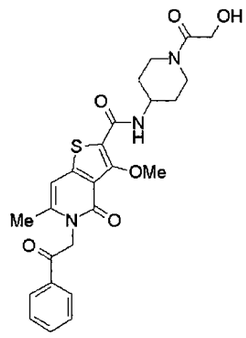


Del mismo modo que en el Ejemplo 146, el compuesto del título (10 mg, 12%) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 147 (60 mg, 0.16 mmol) y bromuro de fenacilo (196 mg, 0.985 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80 - 1.15 (6 H, m), 1.34 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.21 - 2.80 (12 H, m), 3.16 (3H, s), 3.62 (2 H, s amplio), 4.22 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.67 (2 H, s), 7.54 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (1 H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.08 (2 H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz).

Ejemplo 149.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.

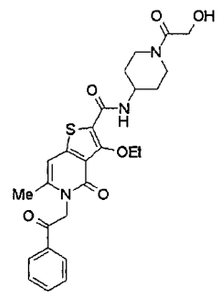


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (224 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 78 (200 mg, 0.560 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (142 mg, 0.727 mmol) y trietilamina (101 µl, 0.727 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.38 - 1.66 (2 H, m), 1.79 - 1.92 (2 H, m), 2.26 - 2.35 (3 H, m), 2.78 - 2.94 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (1 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 3.94 - 4.14 (6 H, m), 4.18 - 4.30 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, J = 5.3 Hz), 5.68 (2 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.56 - 7.69 (3 H, m), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 8.07 - 8.16 (2 H, m).

Ejemplo 150.

Producción de 3-etoxi-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]- 6-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (178 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 79 (200 mg, 0.538 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (142 mg, 0.727 mmol) y trietilamina (101 µl, 0.727 mmol).

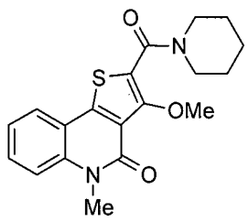
^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 (3 H, t, J = 7.1 Hz),

993

1.37 - 1.61 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.02 - 3.18 (1 H, m), 3.59 - 3.73 (1 H, m), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.21 - 4.33 (3 H, m), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.68 (2 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.57 - 7.70 (3 H, m), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 8.07 - 8.17 (2 H, m).

Ejemplo 151.

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

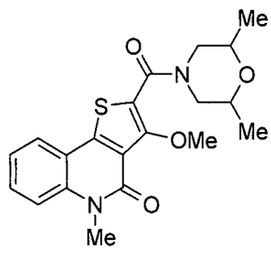


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y piperidina.

LC/EM 357 (M+H).

Ejemplo 152.

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



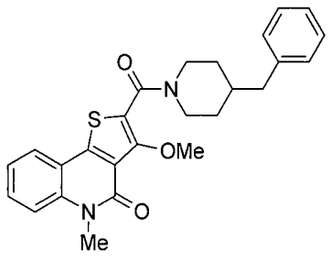
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 387 (M+H).

Ejemplo 153.

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

994

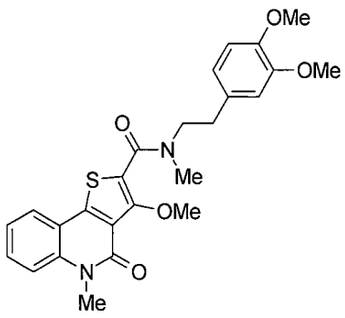


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 447 (M+H).

Ejemplo 154.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

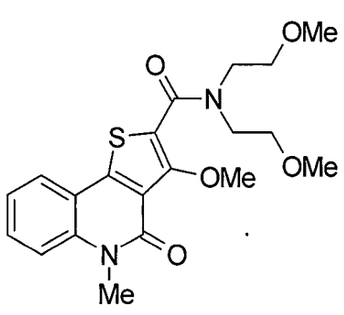


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 155.

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



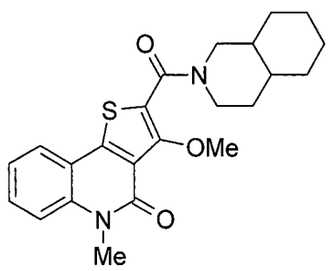
995

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 405 (M+H).

Ejemplo 156

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

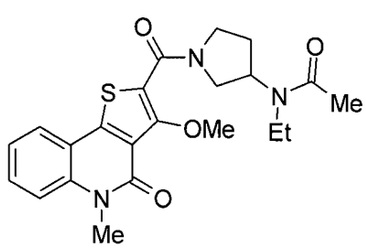


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 157.

Producción de N-etil-N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.



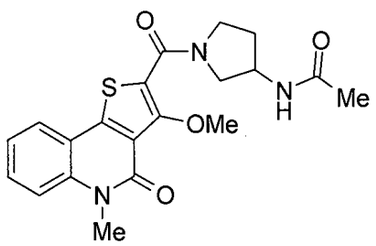
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 158.

Producción de N-{1-[(3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-

c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.

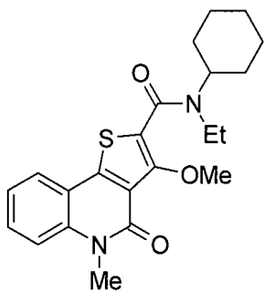


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 159.

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

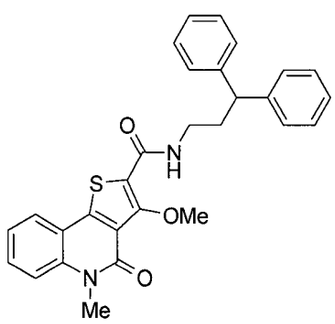


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 160.

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



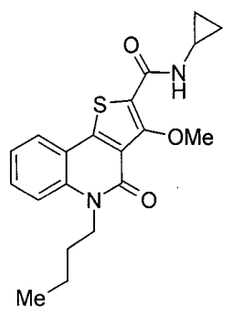
997

Una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 en DMF (0.10 M, 0.601 ml, 60 μmol) se diluyó con DMF (0.200 ml), y una solución de 3.3-difenilpropan-1-amina en DMF (1.0 M, 0.062 ml, 62 μmol) y se agregaron una solución (de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF 0.50 M, 0.134 ml, 67 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y agua (1 ml) a la mezcla de reacción. Luego de agitar durante 2.5 hrs, se agregó hidrógeno carbonato de sodio (7 mg) y la mezcla se agitó. La fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21.9 mg, 76%).

LC/EM 483 (M+H).

Ejemplo 161.

Producción de 5-butil-N-ciclopropil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



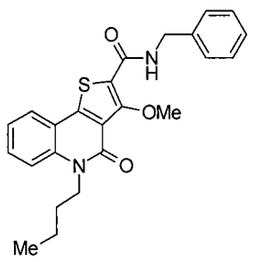
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y ciclopropanamina.

LC/EM 371 (M+H).

Ejemplo 162.

Producción de N-bencil-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

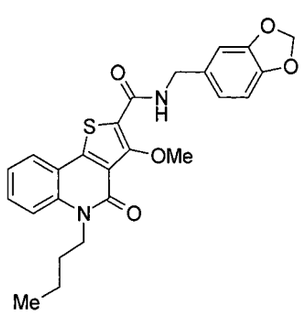


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 163.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

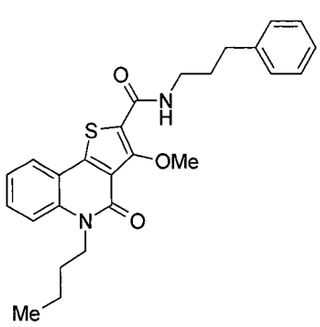


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 164.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



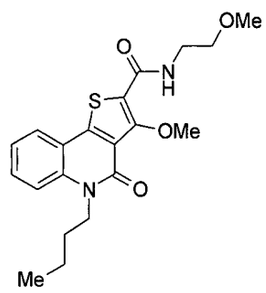
999

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 449 (M+H).

Ejemplo 165.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

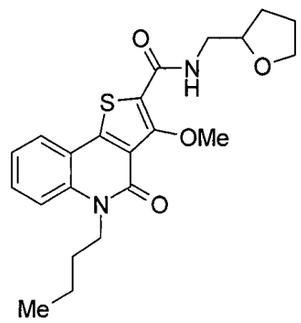


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 389 (M+H).

Ejemplo 166.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



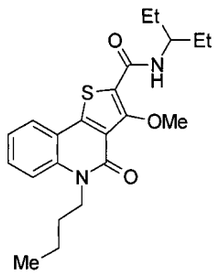
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 167.

7000

Producción de 5-butil-N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

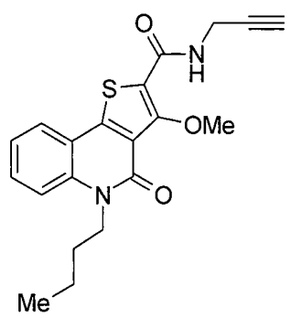


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y pentan-3-amina.

LC/EM 401 (M+H).

Ejemplo 168.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

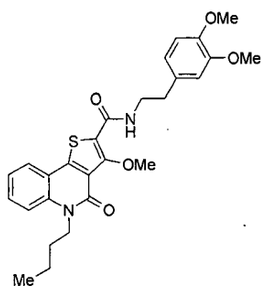


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 369 (M+H).

Ejemplo 169.

Producción de 5-butil-N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



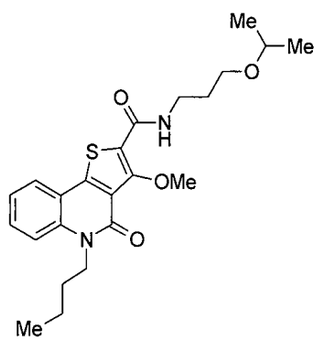
1001

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(3.4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 170.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

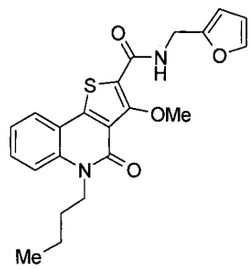


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 171.

Producción de 5-butil-N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

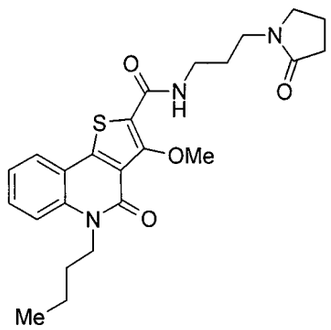


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 172.

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

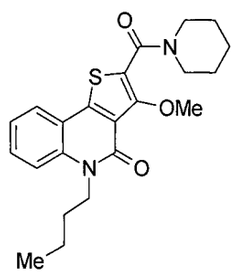


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 173.

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

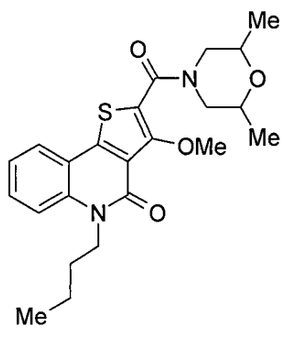


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y piperidina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 174.

Producción de 5-butil-2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



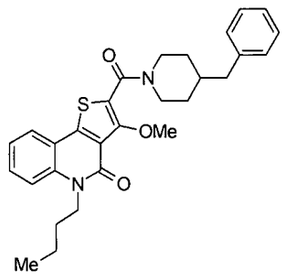
1003

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 175.

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

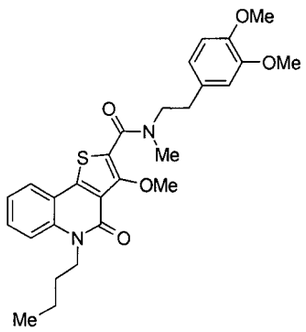


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 489 (M+H).

Ejemplo 176.

Producción de 5-butil-N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

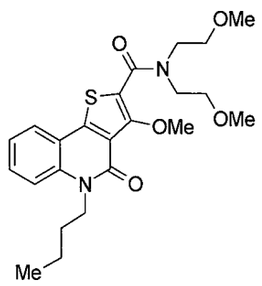


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 177.

Producción de 5-butil-3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

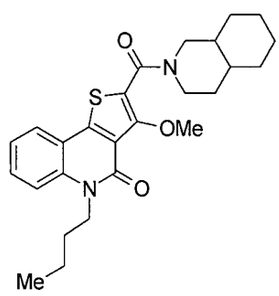


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 447 (M+H).

Ejemplo 178.

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

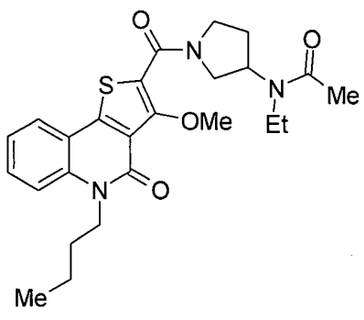


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 453 (M+H).

Ejemplo 179.

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-etilacetamida.



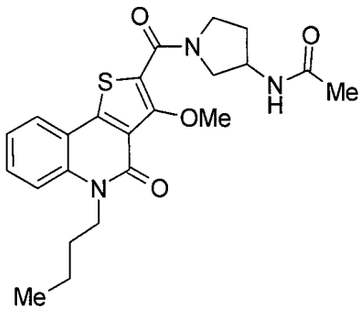
1005

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 180.

Producción de N-{1-[(5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida.

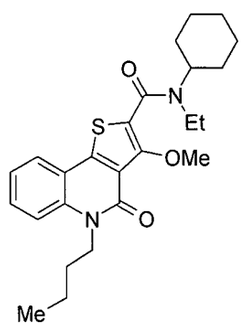


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 181.

Producción de 5-butil-N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

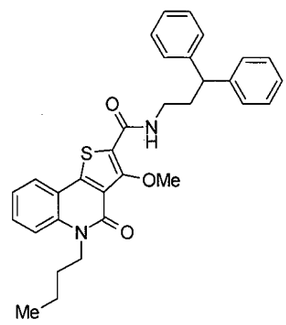


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 441 (M+H).

Ejemplo 182.

Producción de 5-butil-N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

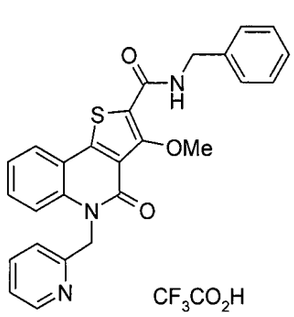


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 525 (M+H).

Ejemplo 183.

Producción de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

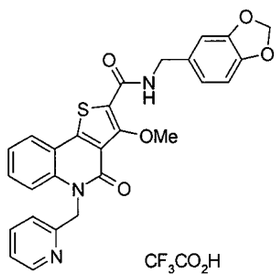


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 184.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

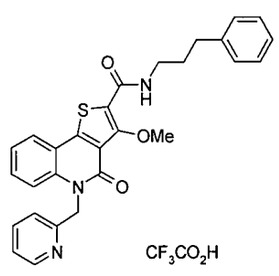


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 185.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(3-fenilpropil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

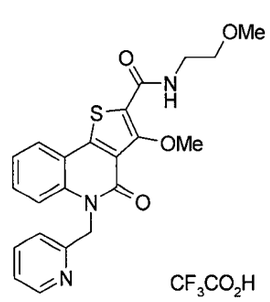


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-fenilpropan-1-amina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 186.

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



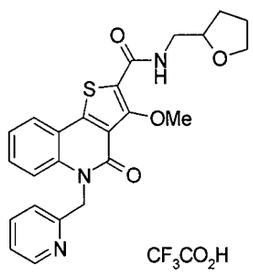
1006

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 424 (M+H).

Ejemplo 187.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

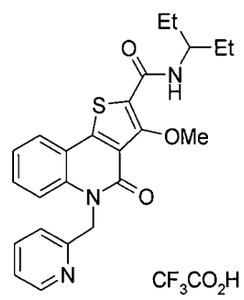


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 188.

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

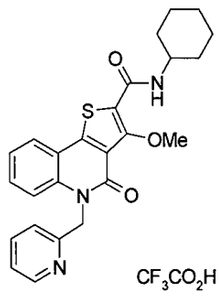


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y pentan-3-amina.

LC/EM 436 (M+H).

Ejemplo 189.

Producción de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

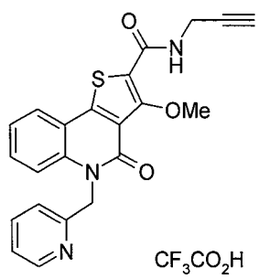


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y ciclohexanamina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 190.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-prop-2-in-1-il-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y prop-2-in-1-amina.

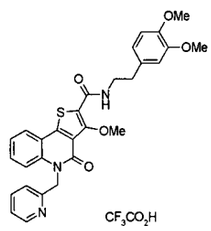
LC/EM 404 (M+H).

Ejemplo 191.

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

1010

trifluoroacetato.

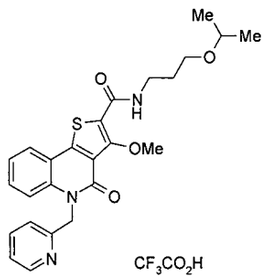


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(3.4-dimetoxifenil)etanamina.

LC/EM 530 (M+H).

Ejemplo 192.

Producción de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

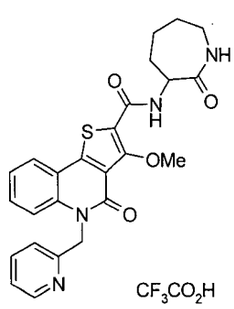


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

LC/EM 466 (M+H).

Ejemplo 193.

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



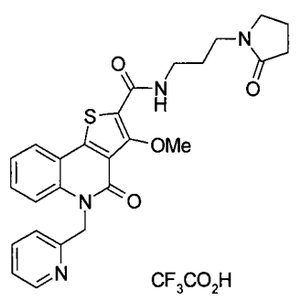
1011

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 194

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

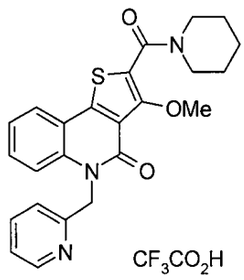


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 491 (M+H).

Ejemplo 195

Producción de 3-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



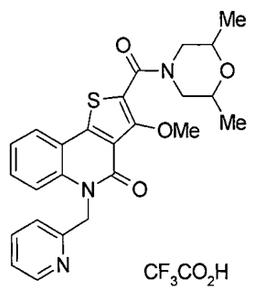
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y piperidina.

LC/EM 434 (M+H).

1012

Ejemplo 196

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

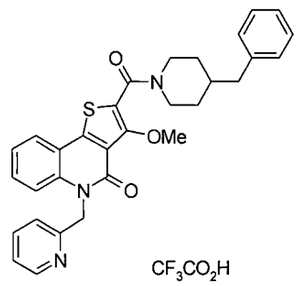


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 197

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

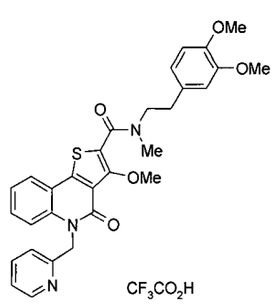


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 4-bencilpiperidina.

LC/EM 524 (M+H).

Ejemplo 198

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

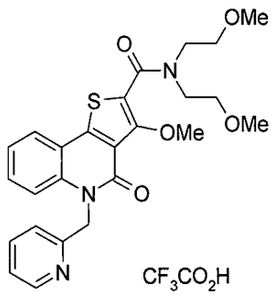


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 544 (M+H).

Ejemplo 199

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

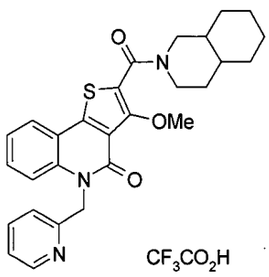


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 482 (M+H).

Ejemplo 200

Producción de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



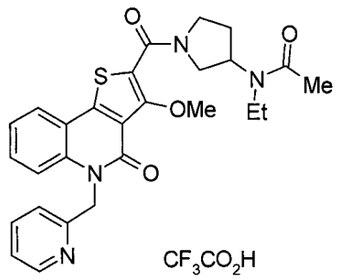
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 488 (M+H).

2014

Ejemplo 201

Producción de N-etil-N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida, trifluoroacetato

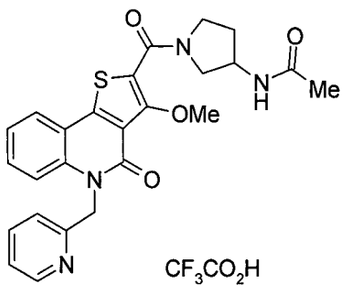


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-etil-N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 505 (M+H).

Ejemplo 202

Producción de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida, trifluoroacetato



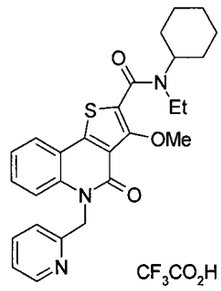
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 203

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-

ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

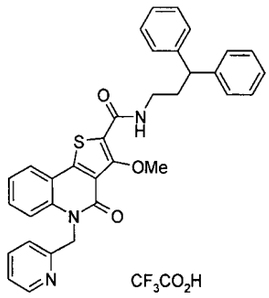


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 476 (M+H).

Ejemplo 204

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

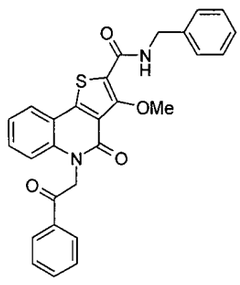


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 560 (M+H).

Ejemplo 205

Producción de N-bencil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

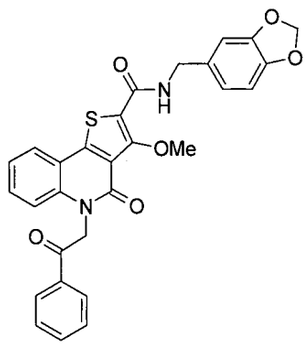


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-fenilmetanamina.

LC/EM 483 (M+H).

Ejemplo 206

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

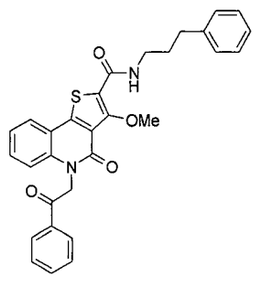


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 527 (M+H).

Ejemplo 207

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(3-fenilpropil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-fenilpropan-1-amina.

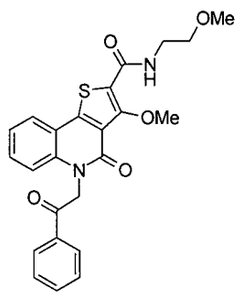
LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 208

Producción de 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-

1017

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

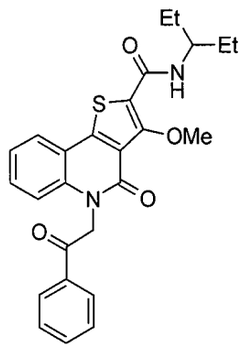


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-metoxietanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 209

Producción de N-(1-etilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

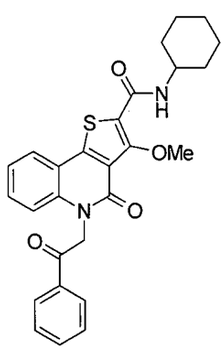


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y pentan-3-amina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 210

Producción de N-ciclohexil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



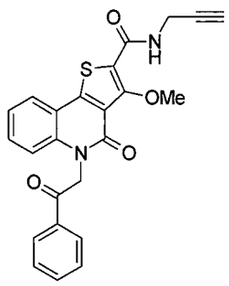
7016

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y ciclohexanamina.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 211

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-prop-2-in-1-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

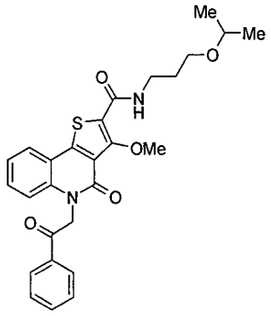


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y prop-2-in-1-amina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 212

Producción de 3-metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-(1-metiletoxi)propan-1-amina.

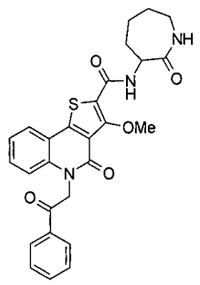
LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 213

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-oxoazepan-3-il)-5-(2-oxo-2-

1019

feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

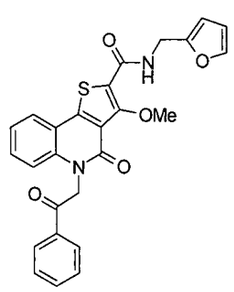


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3-aminoazepan-2-ona.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 214

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

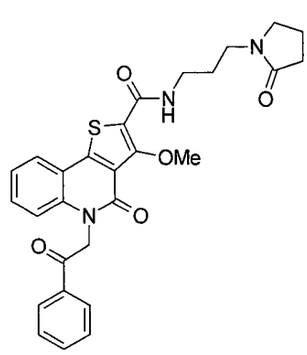


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 215

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

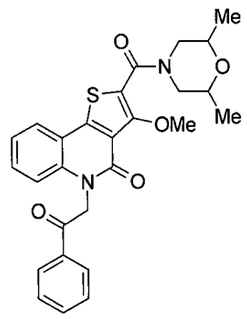


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona.

LC/EM 518 (M+H).

Ejemplo 216

Producción de 2-[(2.6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

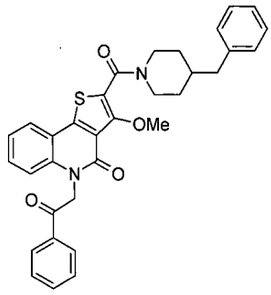


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2.6-dimetilmorfolina.

LC/EM 491 (M+H).

Ejemplo 217

Producción de 2-[(4-bencilpiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 4-bencilpiperidina.

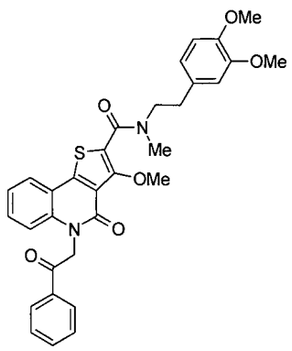
LC/EM 551 (M+H).

Ejemplo 218

Producción de N-[2-(3.4-dimetoxifenil)etil]-3-metoxi-N-metil-4-

1024

oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

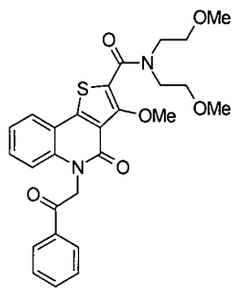


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-(3.4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina.

LC/EM 571 (M+H).

Ejemplo 219

Producción de 3-metoxi-N,N-bis(2-metoxietil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

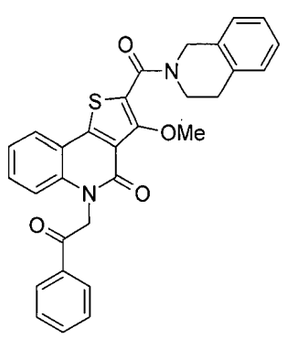


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 220

Producción de 2-(3.4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



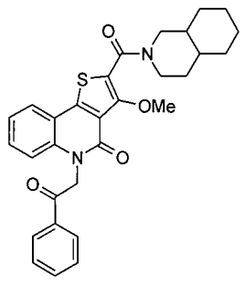
2022

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1.2,3.4-tetrahidroisoquinolina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 221

Producción de 3-metoxi-2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

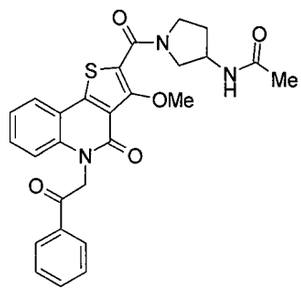


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y decahidroisoquinolina.

LC/EM 515 (M+H).

Ejemplo 222

Producción de N-(1-{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}pirrolidin-3-il)acetamida



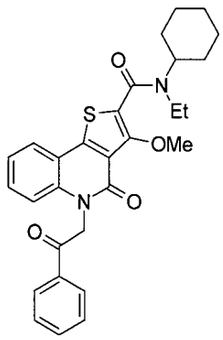
Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-pirrolidin-3-ilacetamida.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 223

1023

Producción de N-ciclohexil-N-etil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

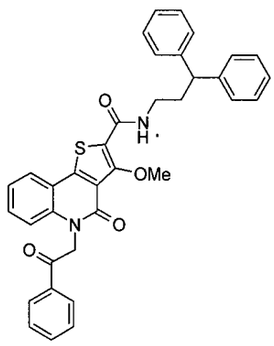


Del mismo modo que en el Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y N-etilciclohexanamina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 224

Producción de N-(3.3-difenilpropil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

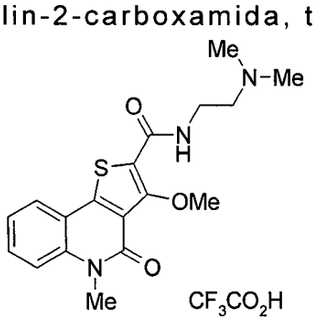


Del mismo modo que en el Ejemplo 160, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 3.3-difenilpropan-1-amina.

LC/EM 587 (M+H).

Ejemplo 225

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

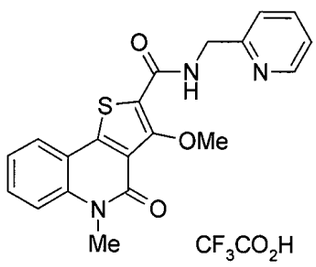


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 360 (M+H).

Ejemplo 226

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

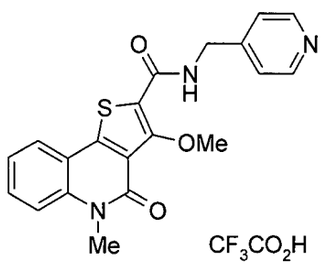


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 227

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



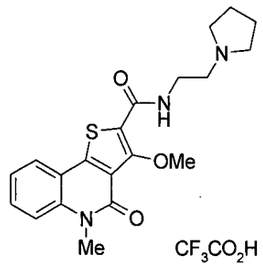
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 228

1025

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

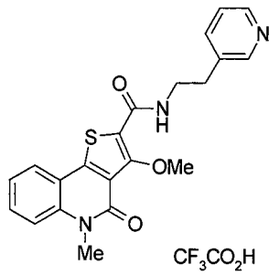


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 229

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

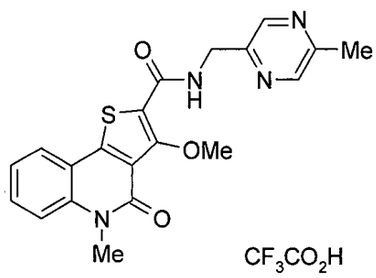


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 394 (M+H).

Ejemplo 230

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



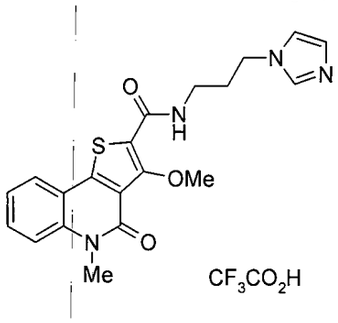
7026

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 395 (M+H).

Ejemplo 231

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

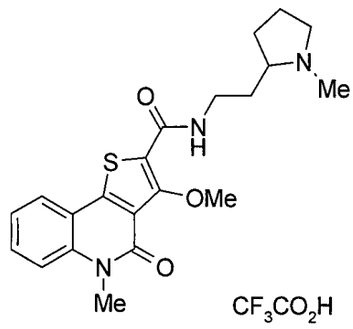


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 397 (M+H).

Ejemplo 232

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

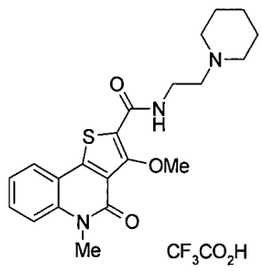
LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 233

Producción de 3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-

1027

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

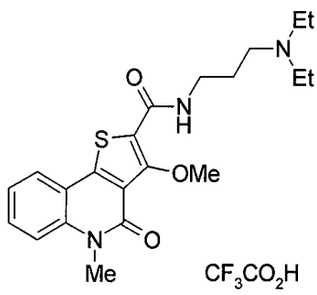


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 400 (M+H).

Ejemplo 234

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

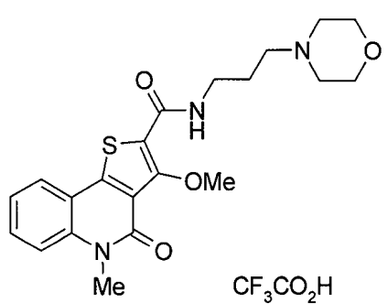


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 235

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



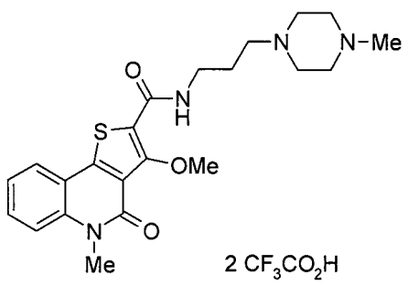
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 416 (M+H).

Ejemplo 236

Producción de 3-metoxi-5-metil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

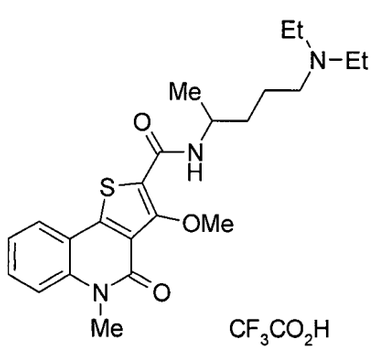


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 237

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

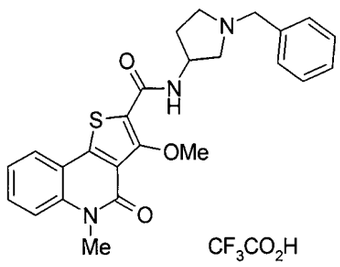
LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 238

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-

1029

4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

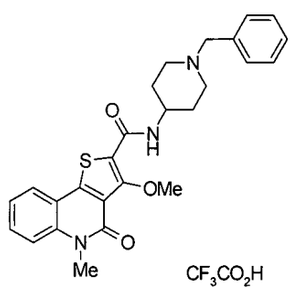


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 239

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

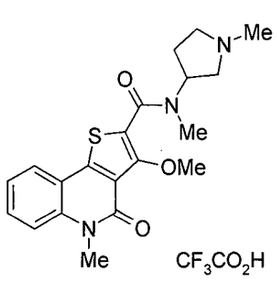


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 462 (M+H).

Ejemplo 240

Producción de 3-metoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

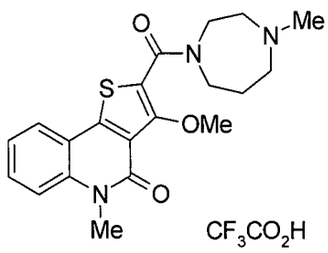
1030

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 241

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

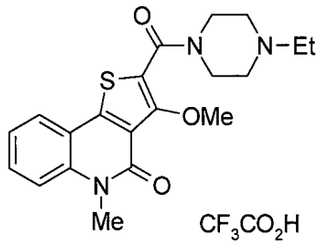


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 242

Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



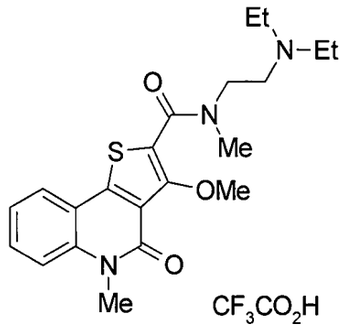
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 386 (M+H).

Ejemplo 243

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

1031

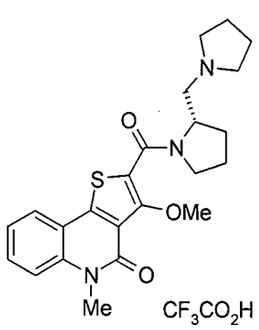


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 244

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

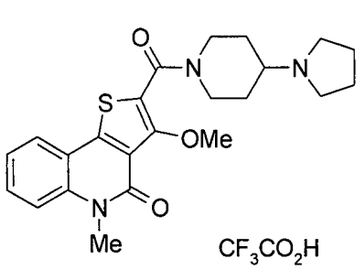


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 426 (M+H).

Ejemplo 245

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



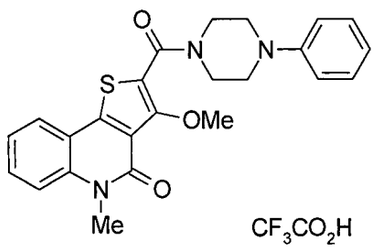
7032

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 426 (M+H).

Ejemplo 246

Producción de 3-metoxi-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

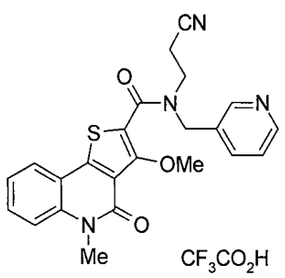


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 434 (M+H).

Ejemplo 247

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-5-metil-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



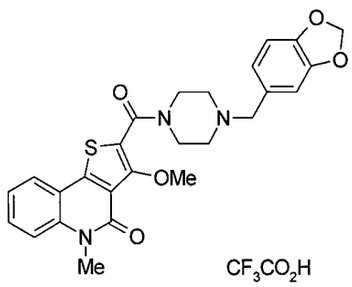
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 248

1033

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metoxi-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

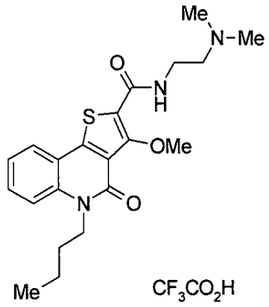


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 84 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 249

Producción de 5-butil-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

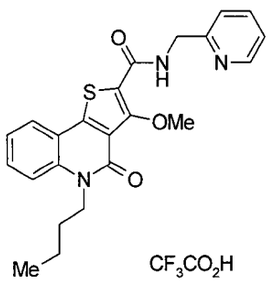


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 250

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

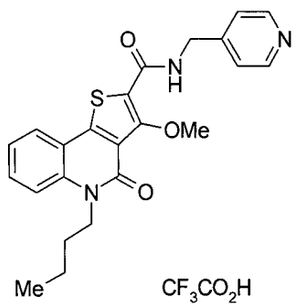


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 251

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

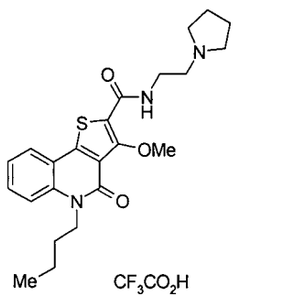


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 252

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

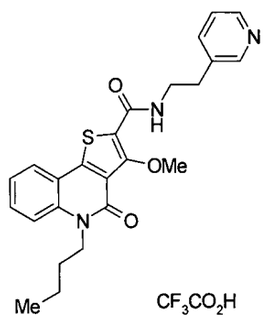


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 253

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

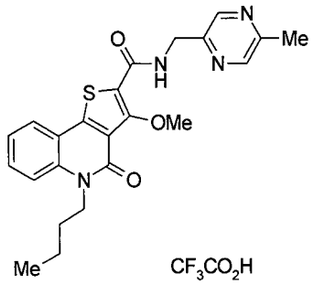


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 436 (M+H).

Ejemplo 254

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

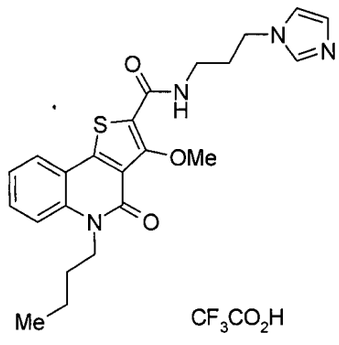


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 255

Producción de 5-butil-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



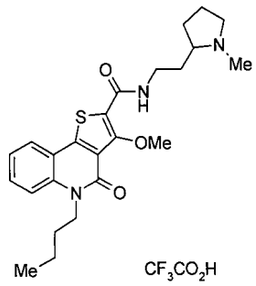
1036

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 256

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

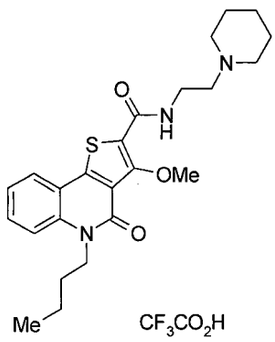


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 257

Producción de 5-butil-3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

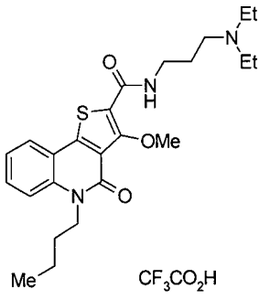


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 258

Producción de 5-butil-N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

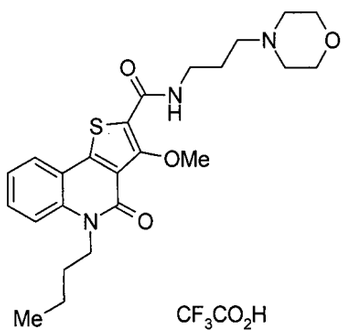


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 259

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

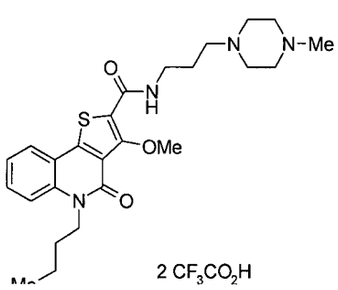


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 260

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

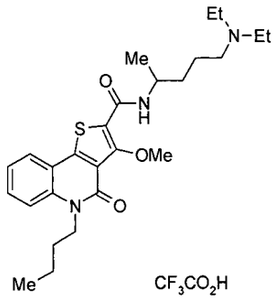


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 261

Producción de 5-butil-N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

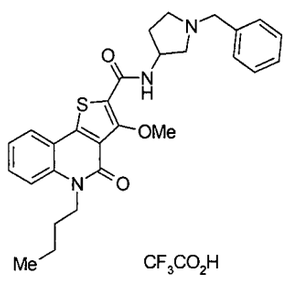


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N^1,N^1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 262

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

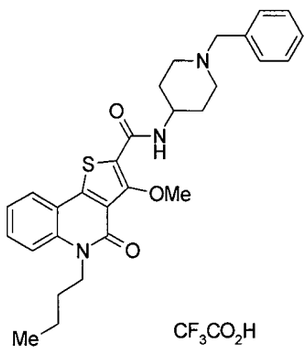


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 490 (M+H).

Ejemplo 263

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-butil-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

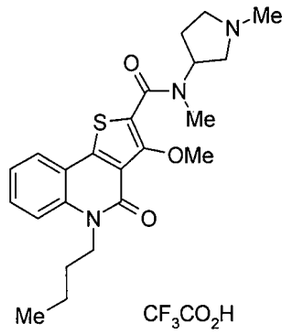


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 504 (M+H).

Ejemplo 264

Producción de 5-butil-3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

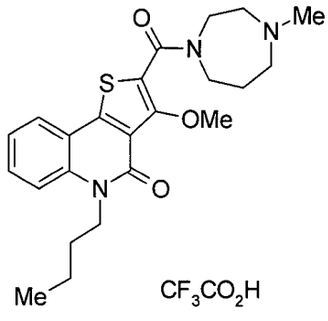


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 265

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



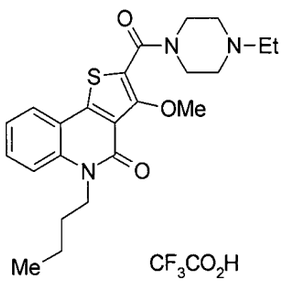
1040

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-metil-1,4-diazepano.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 266

Producción de 5-butil-2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

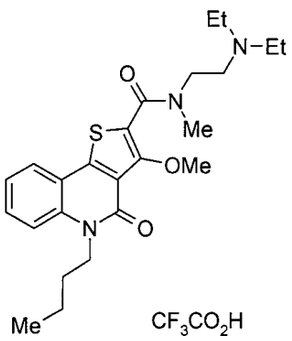


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-etilpiperazina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 267

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

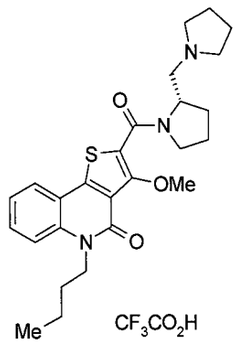
1041

103 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 268

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

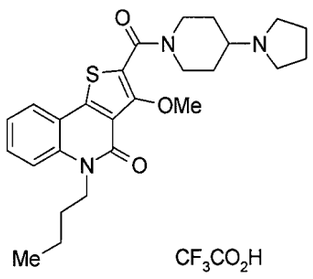


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 269

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

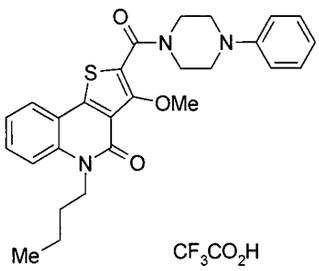


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 270

Producción de 5-butil-3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

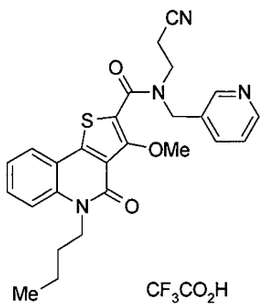


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 476 (M+H).

Ejemplo 271

Producción de 5-butil-N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

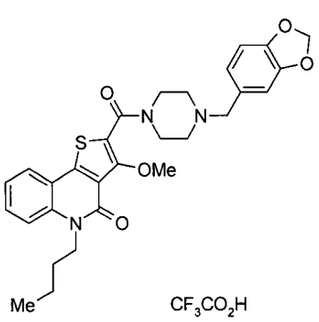


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 272

Producción de 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-5-butil-3-metoxitieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



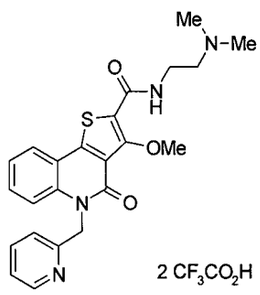
1043

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 103 y 1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 273

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

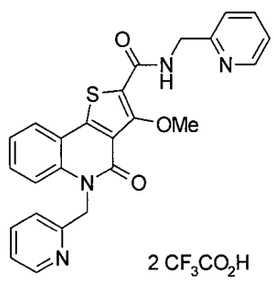


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,N-dimetiletan-1,2-diamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 274

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N,5-bis(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

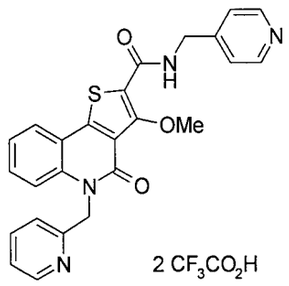
LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 275

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-4-

1044

ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

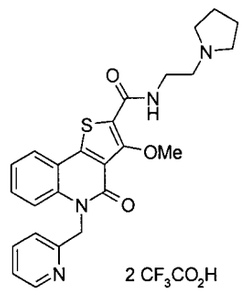


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 276

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

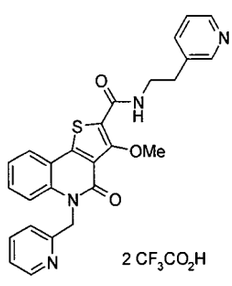


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-pirrolidin-1-iletanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 277

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



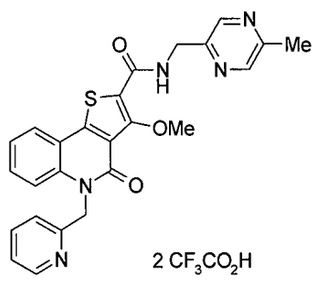
1045

Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 278

Producción de 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

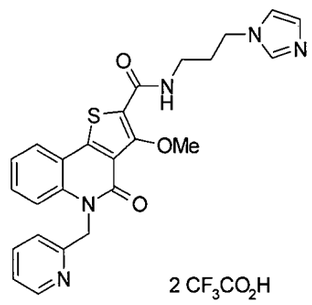


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 279

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



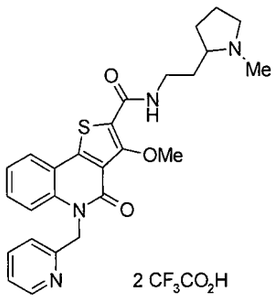
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 474 (M+H).

1046

Ejemplo 280

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

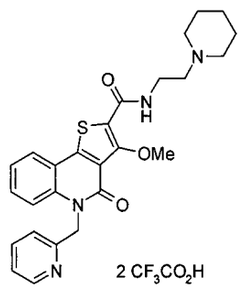


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 281

Producción de 3-metoxi-4-oxo-N-(2-piperidin-1-iletil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



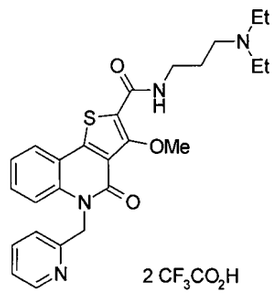
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 2-piperidin-1-iletanamina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 282

Producción de N-[3-(dietilamino)propil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

1047

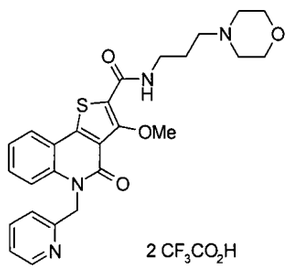


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,N-dietilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 283

Producción de 3-metoxi-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

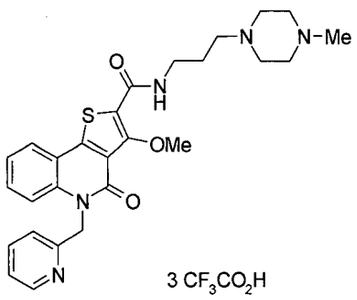


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 284

Producción de 3-metoxi-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida tri trifluoroacetato

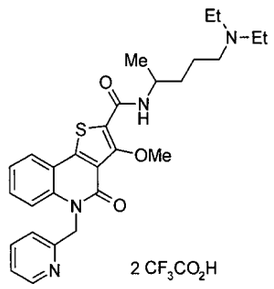


1048

Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina.

Ejemplo 285

Producción de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

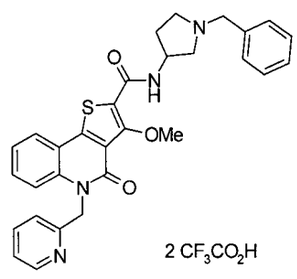


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 286

Producción de N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-bencilpirrolidin-3-amina.

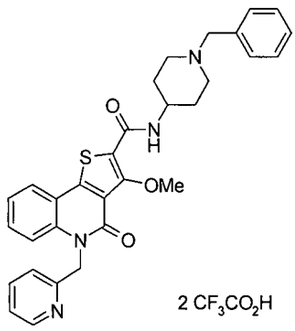
LC/EM 525 (M+H).

Ejemplo 287

Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-

1097

2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

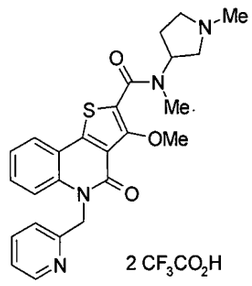


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-bencilpiperidin-4-amina.

LC/EM 539 (M+H).

Ejemplo 288

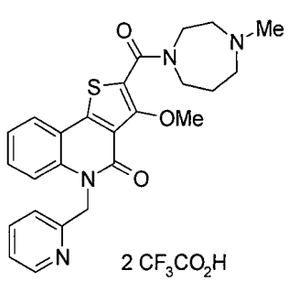
Producción de 3-metoxi-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 289

Producción de 3-metoxi-2-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

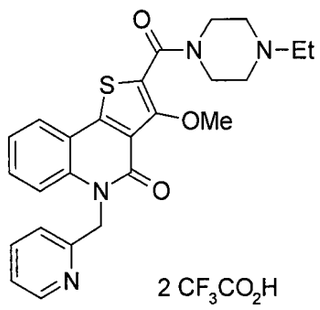


1050

Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-metil-1,4-diazepano.

Ejemplo 290

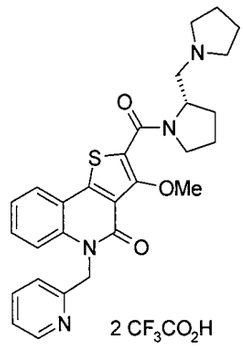
Producción de 2-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-etilpiperazina.

Ejemplo 291

Producción de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



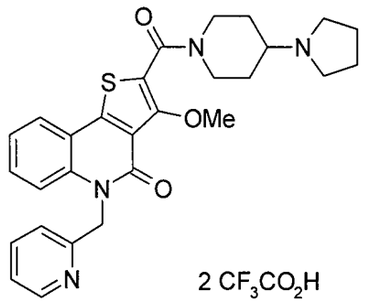
Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 292

Producción de 3-metoxi-5-(piridin-2-ilmetil)-2-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

ditrifluoroacetato

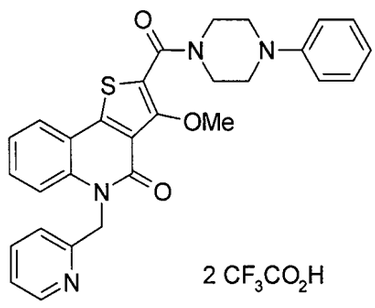


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 4-pirrolidin-1-ilpiperidina.

LC/EM 503 (M+H).

Ejemplo 293

Producción de 3-metoxi-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(piridin-2-ilmetil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

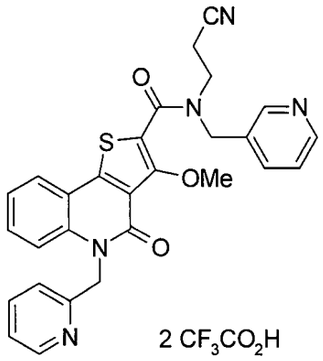


Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 294

Producción de N-(2-cianoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



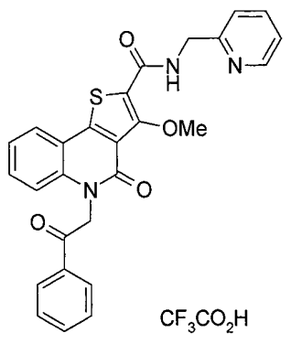
1052

Del mismo modo que en el Ejemplo 3. el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 y 3-[(piridin-3-ilmetil)amino]propanonitrilo.

LC/EM 510 (M+H).

Ejemplo 295

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

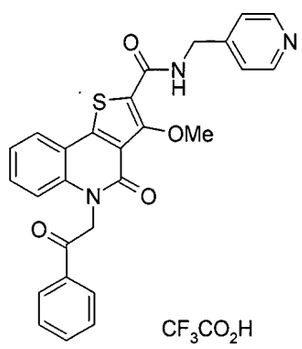


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-piridin-2-ilmetanamina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 296

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



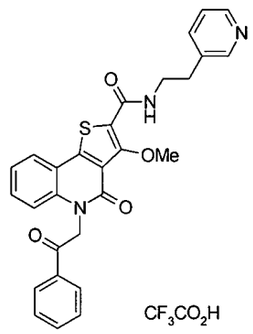
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-piridin-4-ilmetanamina.

LC/EM 484 (M+H).

Ejemplo 297

1053

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-piridin-3-iletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

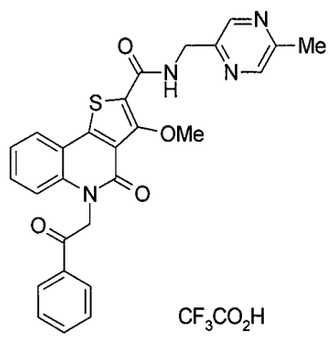


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 2-piridin-3-iletanamina.

LC/EM 498 (M+H).

Ejemplo 298

Producción de 3-metoxi-N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

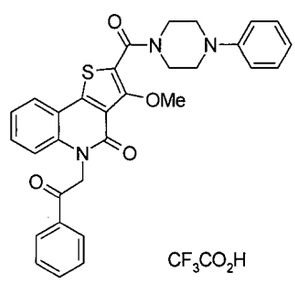


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-(5-metilpirazin-2-il)metanamina.

LC/EM 499 (M+H).

Ejemplo 299

Producción de 3-metoxi-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

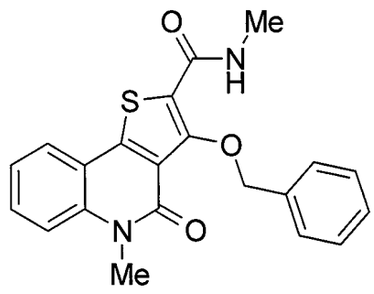


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 y 1-fenilpiperazina.

LC/EM 538 (M+H).

Ejemplo 300

Producción de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

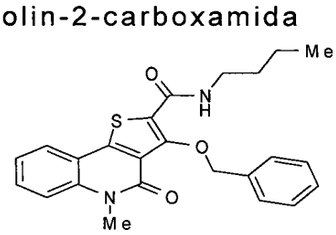


A una solución (0,15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de metanamina (solución 2.0 M de THF) en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y clorhidrato de WSC en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12.4 mg, 55%).

LC/EM 379 (M+H).

Ejemplo 301

Producción de 3-(benciloxi)-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



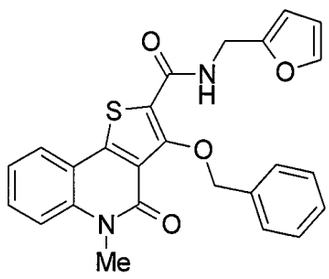
1055

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y butan-1-amina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 302

Producción de 3-(benciloxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

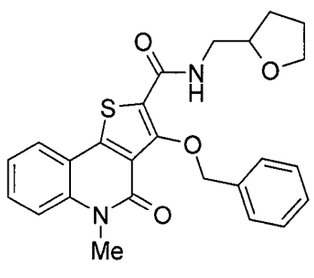


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 303

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



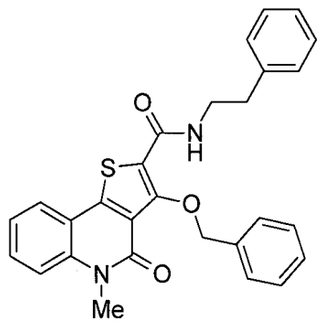
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 449 (M+H).

Ejemplo 304

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

7056

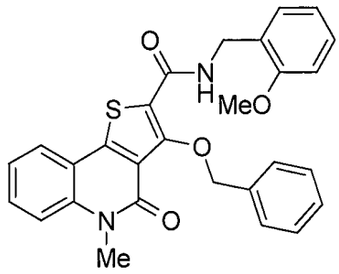


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-feniletanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 305

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

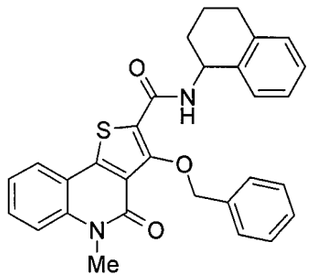


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 485 (M+H).

Ejemplo 306

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



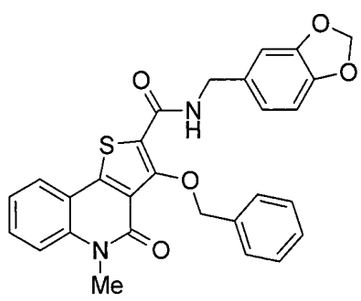
1057

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 307

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(benciloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

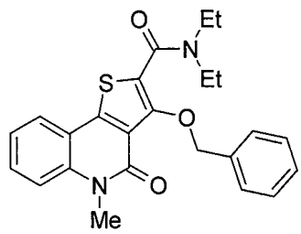


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 499 (M+H).

Ejemplo 308

Producción de 3-(benciloxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

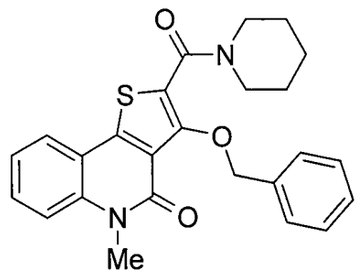


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-etiletanamina.

LC/EM 421 (M+H).

Ejemplo 309

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

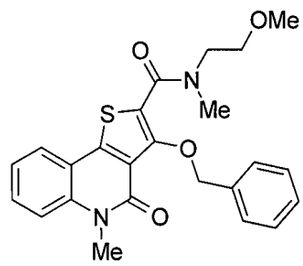


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y piperidina.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 310

Producción de 3-(benciloxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

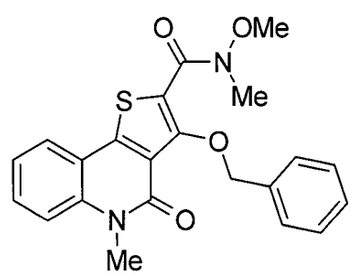


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 437 (M+H).

Ejemplo 311

Producción de 3-(benciloxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



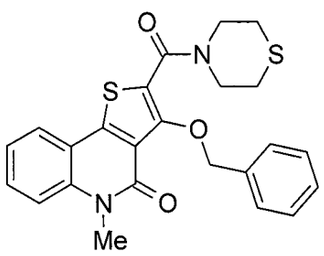
1059

Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 409 (M+H).

Ejemplo 312

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

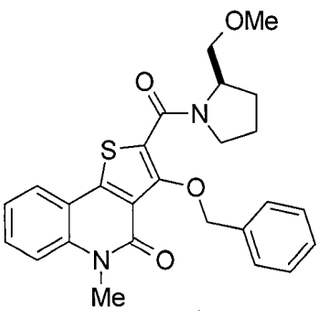


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y tiomorfolina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 313

Producción de 3-(benciloxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



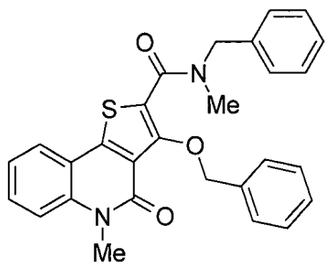
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 314

Producción de N-bencil-3-(benciloxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-

dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

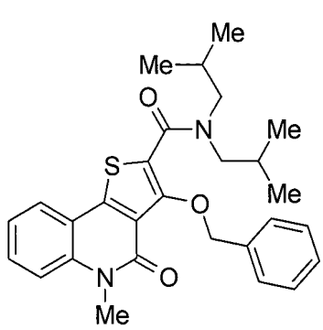


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 315

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

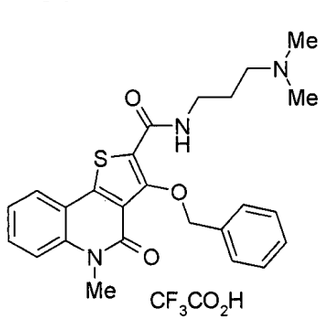


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 316

Producción de 3-(benciloxi)-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



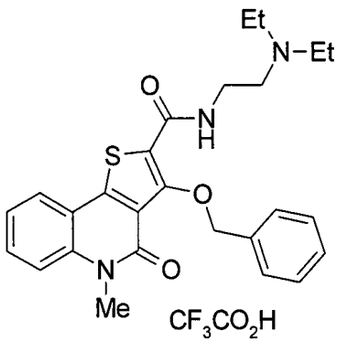
1061

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 317

Producción de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

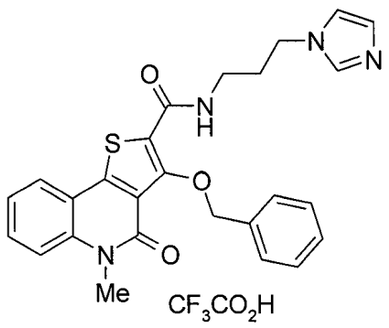


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 318

Producción de 3-(benciloxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



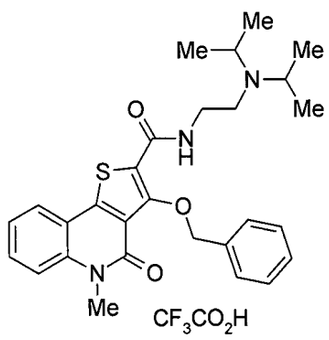
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 473 (M+H).

1062

Ejemplo 319

Producción de 3-(benciloxi)-N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

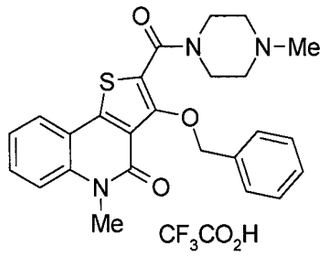


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 320

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

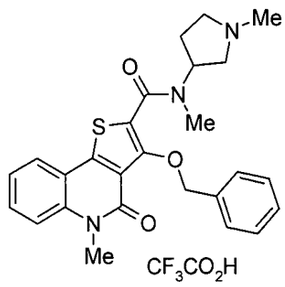


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 448 (M+H).

Ejemplo 321

Producción de 3-(benciloxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

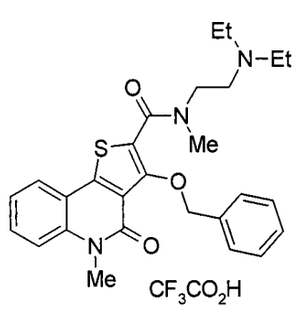


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 462 (M+H).

Ejemplo 322

Producción de 3-(benciloxi)-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

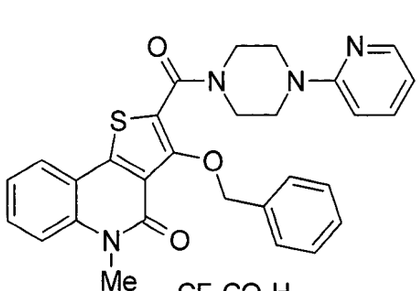


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 478 (M+H).

Ejemplo 323

Producción de 3-(benciloxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

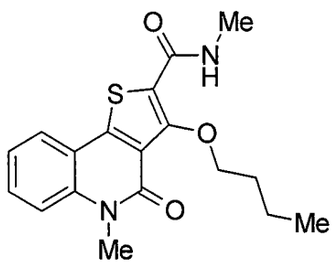


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 91 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 511 (M+H).

Ejemplo 324

Producción de 3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

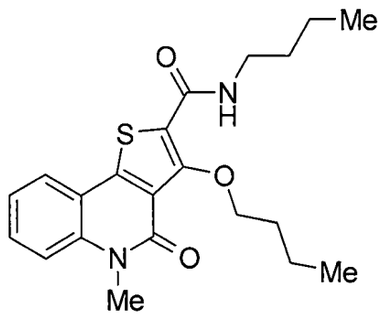


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 345 (M+H).

Ejemplo 325

Producción de 3-butoxi-N-butil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



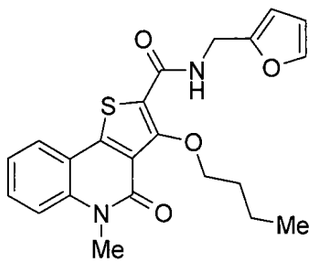
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y butan-1-amina.

LC/EM 387 (M+H).

1065

Ejemplo 326

Producción de 3-butoxi-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

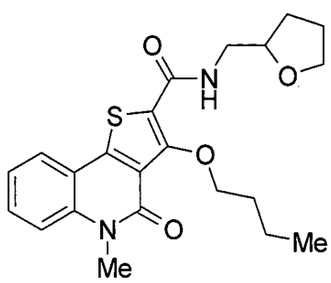


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 411 (M+H).

Ejemplo 327

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

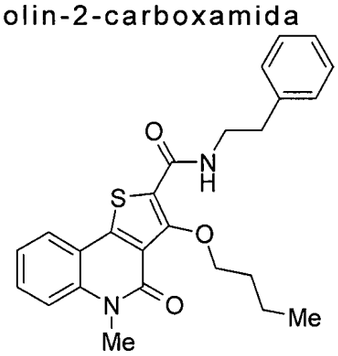


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 328

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

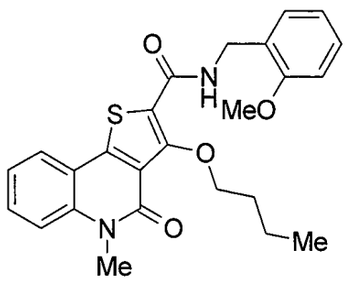


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-feniletanamina.

LC/EM 435 (M+H).

Ejemplo 329

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

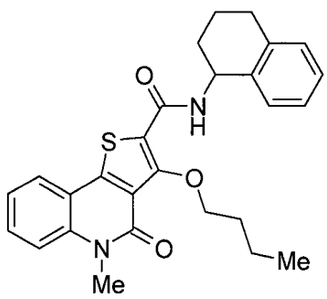


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 330

Producción de 3-butoxi-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



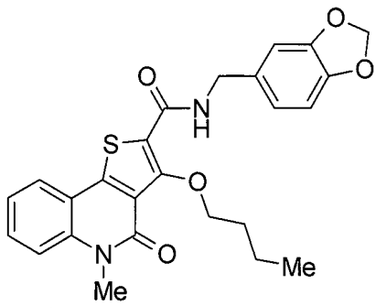
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 331

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-butoxi-5-metil-4-

oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

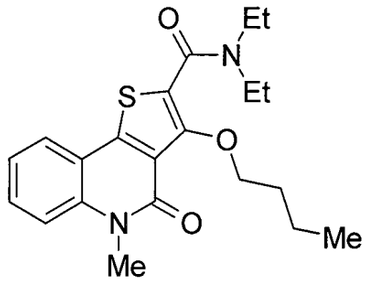


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 332

Producción de 3-butoxi-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

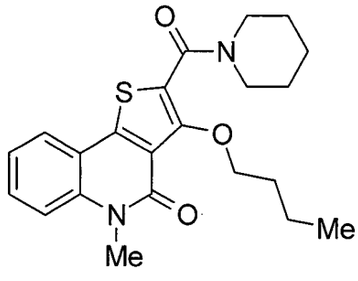


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N-etiletanamina.

LC/EM 387 (M+H).

Ejemplo 333

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

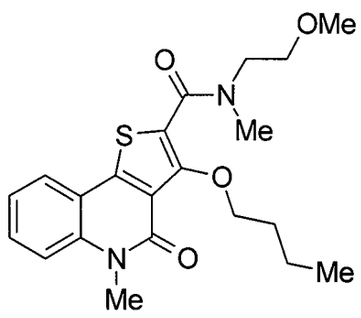


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y piperidina.

LC/EM 399 (M+H).

Ejemplo 334

Producción de 3-butoxi-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

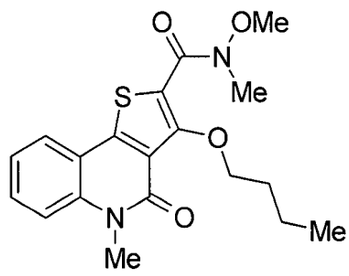


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 335

Producción de 3-butoxi-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



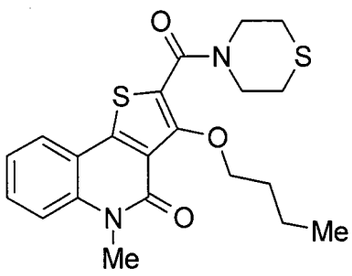
A una solución (0.15 M, 0.40 ml, 60 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 en DMF se agregaron una mezcla de una suspensión (0.66 M, 0.111 ml, 73 μmol) de N-metoximetanamina, clorhidrato en DMF y trietilamina (10.9 μml, 78 μmol), y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y clorhidrato de WSC en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16.6 mg, 74%).

LC/EM 375 (M+H).

Ejemplo 336

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona

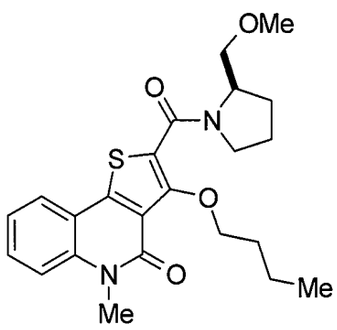


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y tiomorfolina.

LC/EM 417 (M+H).

Ejemplo 337

Producción de 3-butoxi-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona



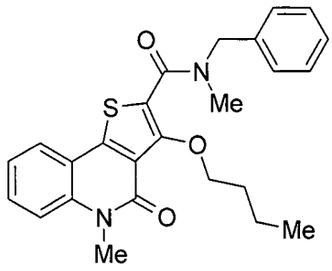
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

92 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 429 (M+H).

Ejemplo 338

Producción de N-bencil-3-butoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

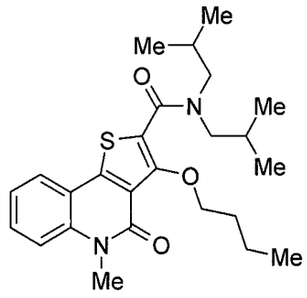


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 435 (M+H).

Ejemplo 339

Producción de 3-butoxi-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

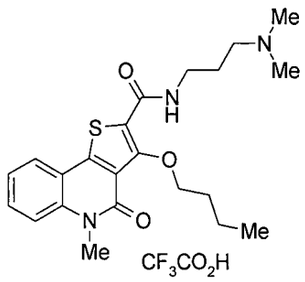


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 443 (M+H).

Ejemplo 340

Producción de 3-butoxi-N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

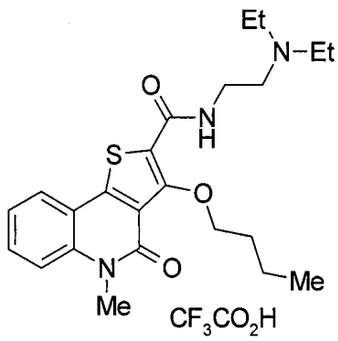


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 416 (M+H).

Ejemplo 341

Producción de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

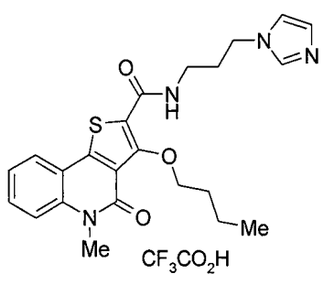


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 342

Producción de 3-butoxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



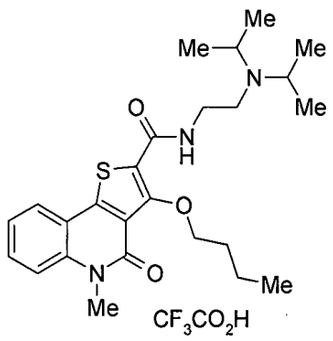
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 343

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-butoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

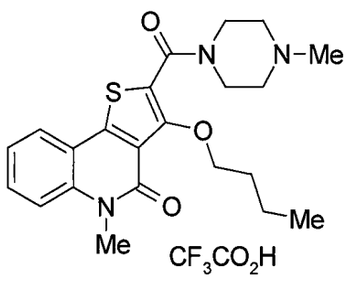


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 344

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



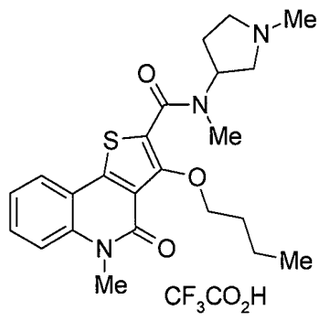
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 414 (M+H).

Ejemplo 345

Producción de 3-butoxi-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

7073

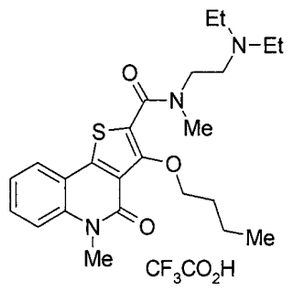


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 428 (M+H).

Ejemplo 346

Producción de 3-butoxi-N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

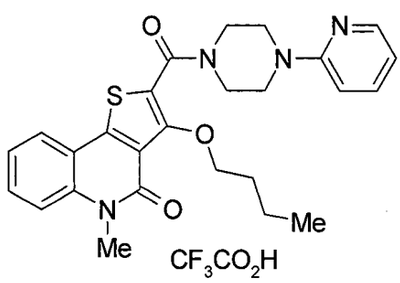


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 347

Producción de 3-butoxi-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



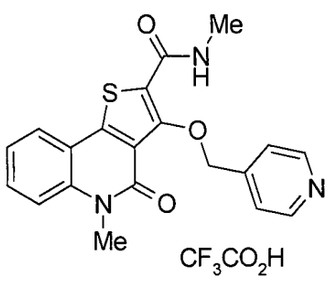
2074

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 92 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 348

Producción de N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

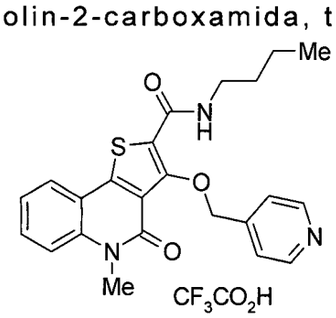


A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de metanamina (solución 2.0 M de THF) en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSCD en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13.2 mg, 67%).

LC/EM 380 (M+H).

Ejemplo 349

Producción de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

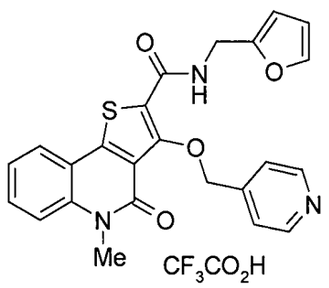


A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una solución (0.66 M, 0.10 ml, 66 μmol) de butan-1-amina en DMF y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSC-D en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se agregaron diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (13.5 mg, 63%).

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 350

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



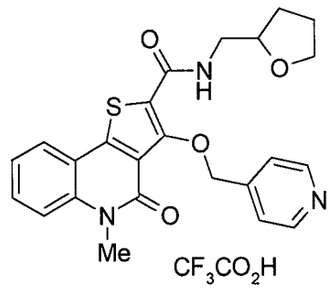
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 446 (M+H).

Ejemplo 351

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

1076

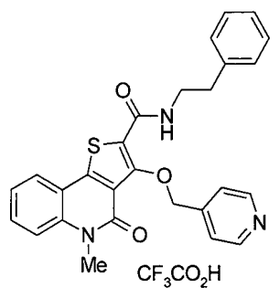


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 450 (M+H).

Ejemplo 352

Producción de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

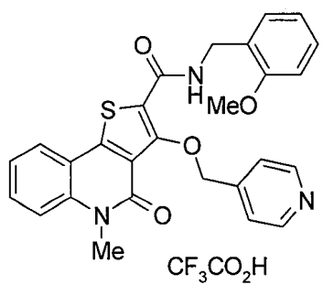


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-feniletanamina.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 353

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



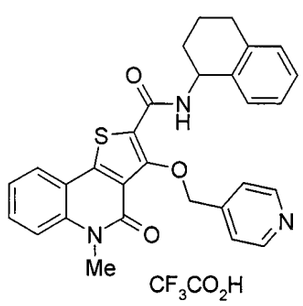
1077

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 354

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

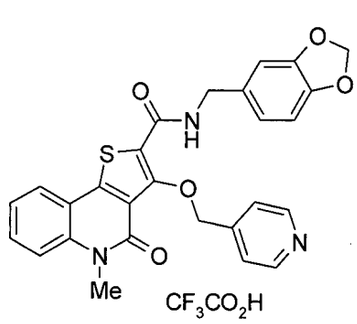


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 496 (M+H).

Ejemplo 355

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

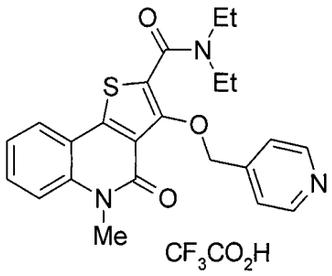


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 356

Producción de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

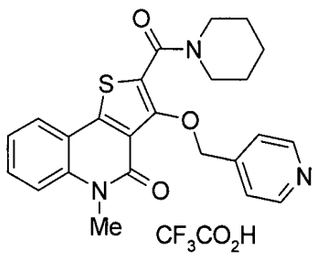


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N-etiletanamina.

LC/EM 422 (M+H).

Ejemplo 357

Producción de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

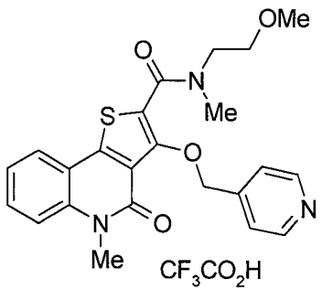


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y piperidina.

LC/EM 434 (M+H).

Ejemplo 358

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

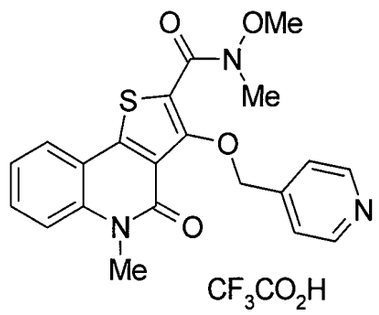


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 438 (M+H).

Ejemplo 359

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

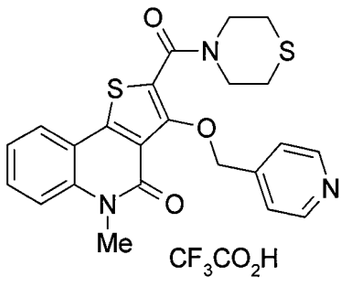


A una solución (0.10 M, 0.40 ml, 40 μmol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 en DMF se agregaron una mezcla de una suspensión (0.66 M, 0.111 ml, 73 μmol) de N-metoximetanamina, clorhidrato en DMF y trietilamina (10.9 μml, 78 μmol), y una solución (0.39 M, 0.20 ml, 78 μmol) de HOBt y WSC-D en mezcla 1:1 en DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs. Diclorometano (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de un filtro de Teflón (marca registrada) para separar la fase acuosa, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12.3 mg, 59%).

LC/EM 410 (M+H).

Ejemplo 360

Producción de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

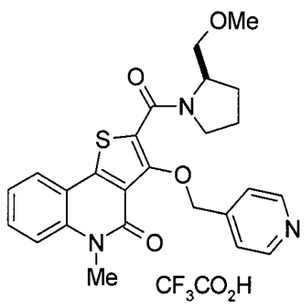


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y tiomorfolina.

LC/EM 452 (M+H).

Ejemplo 361

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

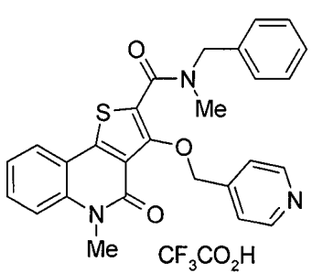


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 464 (M+H).

Ejemplo 362

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



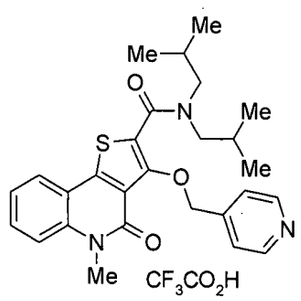
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 470 (M+H).

Ejemplo 363

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

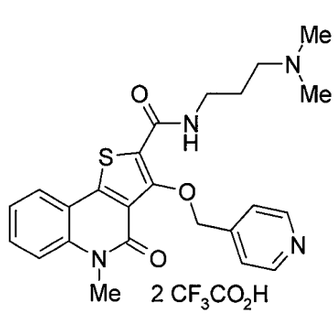


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 478 (M+H).

Ejemplo 364

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 365

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-

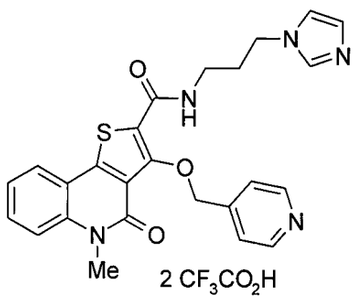
ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 366

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

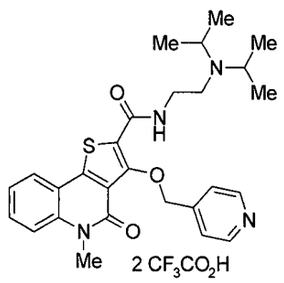


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 367

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

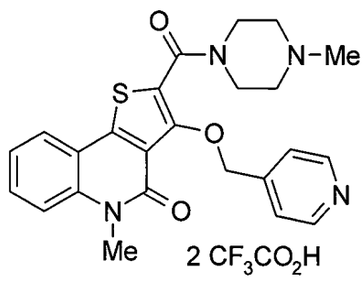


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 368

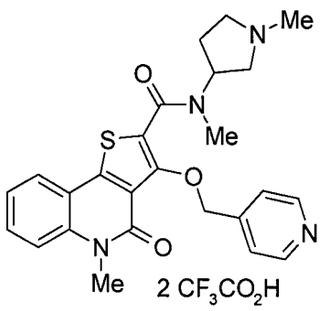
Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(piridin-4-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 369

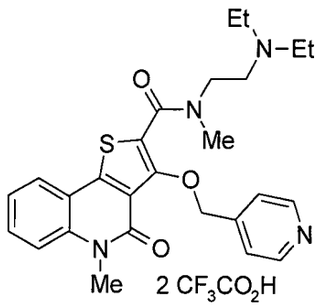
Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

Ejemplo 370

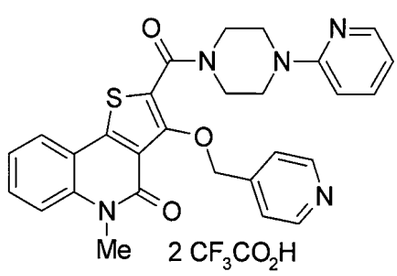
Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(piridin-4-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

Ejemplo 371

Producción de 5-metil-3-(piridin-4-ilmetoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato

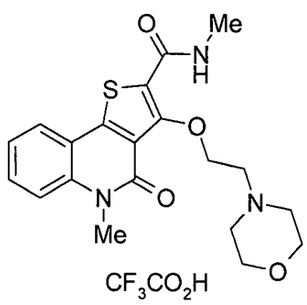


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 93 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 512 (M+H).

Ejemplo 372

Producción de N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



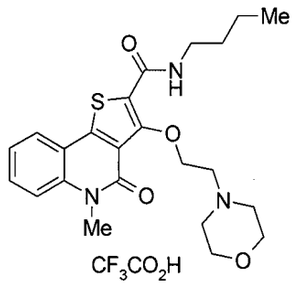
1085

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 402 (M+H).

Ejemplo 373

Producción de N-butil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

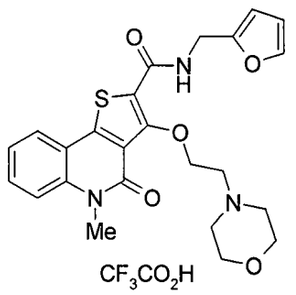


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y butan-1-amina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 374

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



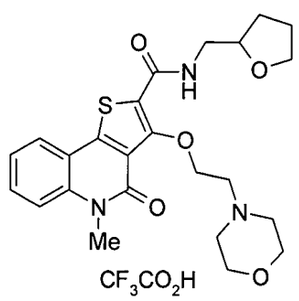
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 468 (M+H).

Ejemplo 375

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-

(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

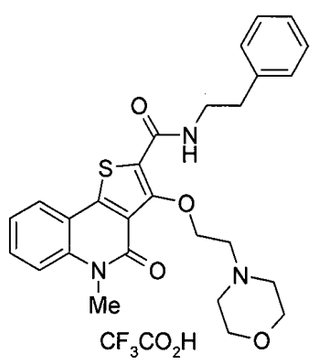


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 376

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

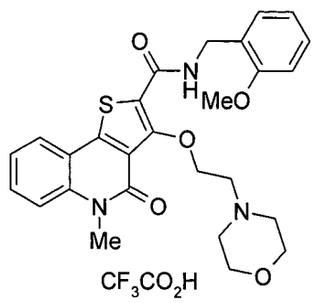


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-feniletanamina.

LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 377

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

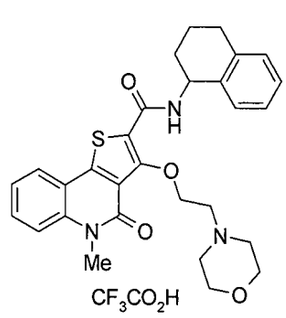


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 508 (M+H).

Ejemplo 378

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

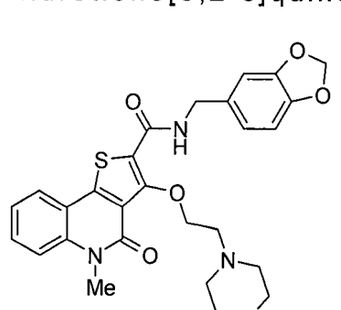


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 518 (M+H).

Ejemplo 379

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



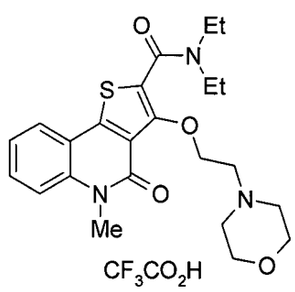
1088

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 522 (M+H).

Ejemplo 380

Producción de N,N-dietil-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

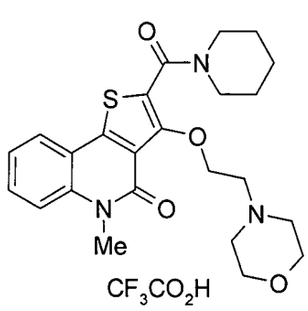


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-etiletanamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 381

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



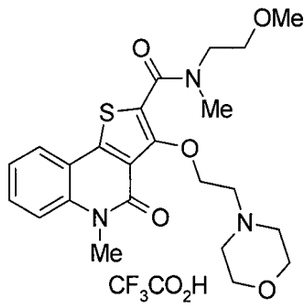
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y piperidina.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 382

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

trifluoroacetato

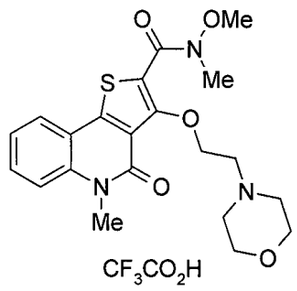


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 460 (M+H).

Ejemplo 383

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

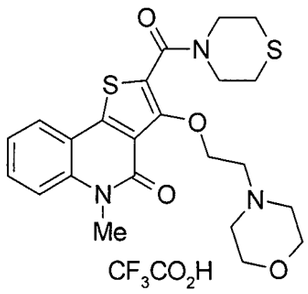


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 432 (M+H).

Ejemplo 384

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del

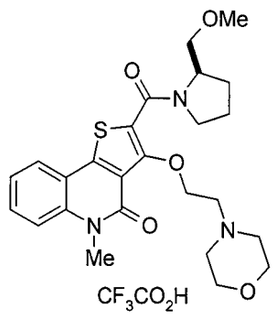
1090

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y tiomorfolina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 385

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato

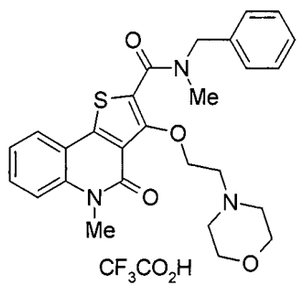


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 386

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N-metil-1-fenilmetanamina.

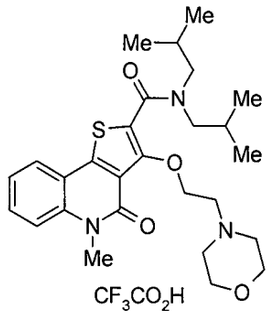
LC/EM 492 (M+H).

Ejemplo 387

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida,

1091

trifluoroacetato

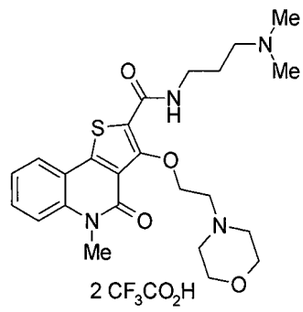


Del mismo modo que en el Ejemplo 359, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 500 (M+H).

Ejemplo 388

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

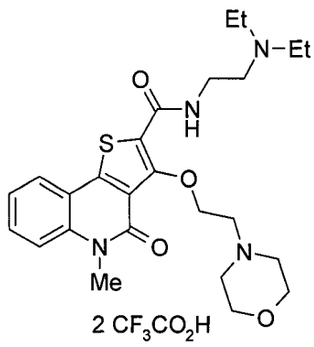


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 389

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



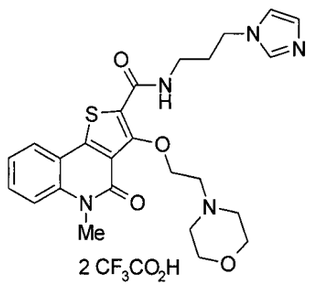
1092

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 487 (M+H).

Ejemplo 390

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

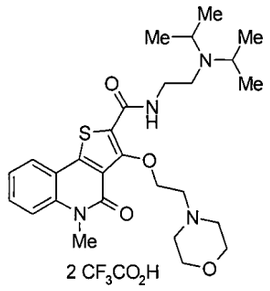


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 496 (M+H).

Ejemplo 391

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato



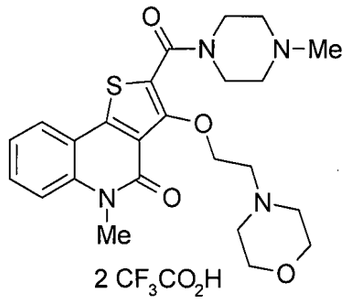
Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 515 (M+H).

1093

Ejemplo 392

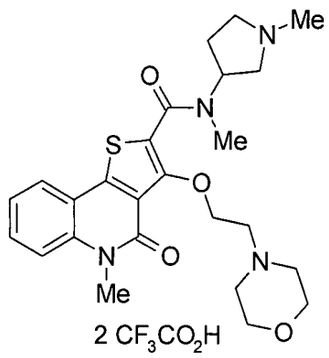
Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato



Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-metilpiperazina.

Ejemplo 393

Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato

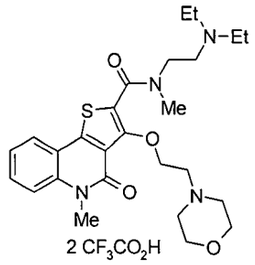


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 485 (M+H).

Ejemplo 394.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, ditrifluoroacetato.



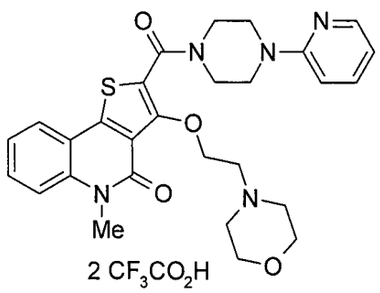
1094

Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 395.

Producción de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona ditrifluoroacetato.

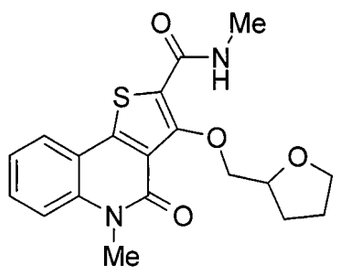


Del mismo modo que en el Ejemplo 349, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 94 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 396.

Producción de N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



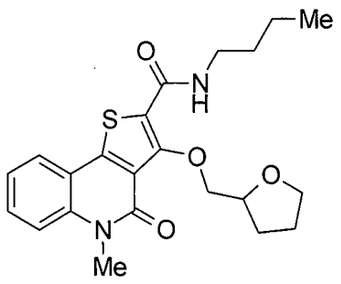
Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 373 (M+H).

Ejemplo 397.

Producción de N-butil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-

4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

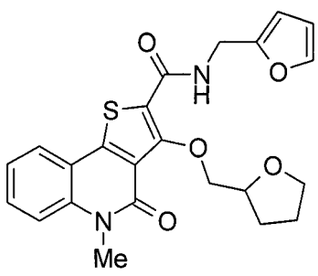


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y butan-1-amina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 398.

Producción de N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

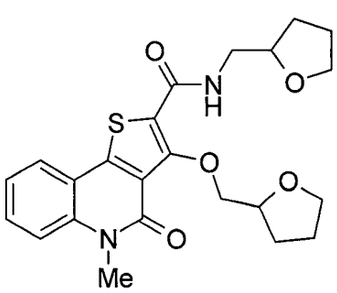


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 439 (M+H).

Ejemplo 399.

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

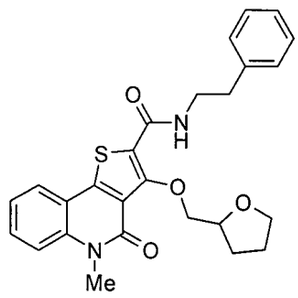


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 443 (M+H).

Ejemplo 400.

Producción de 5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

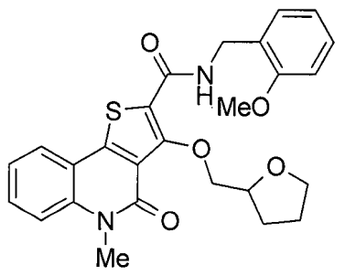


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-feniletanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 401.

Producción de N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

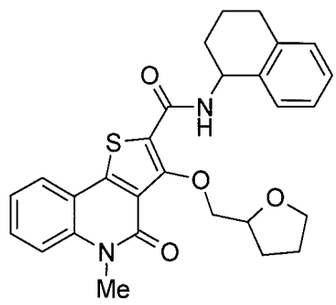
LC/EM 479 (M+H).

Ejemplo 402.

Producción de 5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-N-

1094

(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

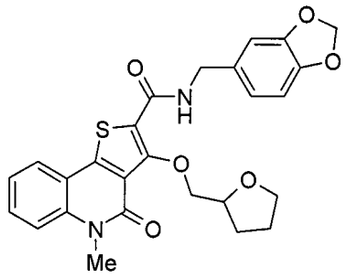


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 489 (M+H).

Ejemplo 403.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

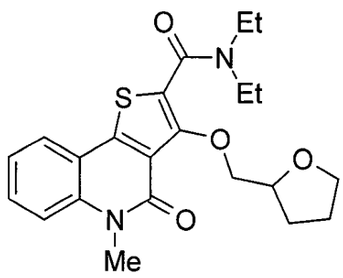


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 404.

Producción de N,N-dietil-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

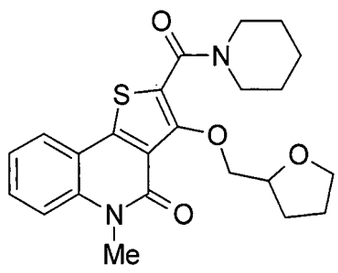


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-etiletanamina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 405.

Producción de 5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

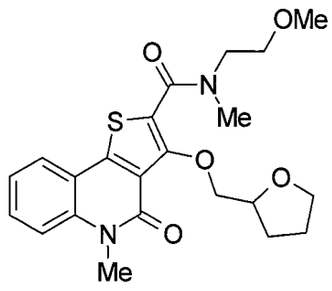


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y piperidina.

LC/EM 427 (M+H).

Ejemplo 406.

Producción de N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



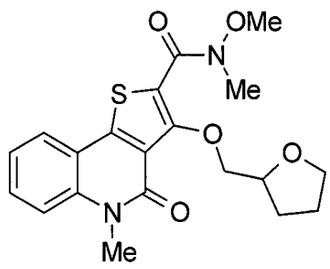
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 407.

7099

Producción de N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

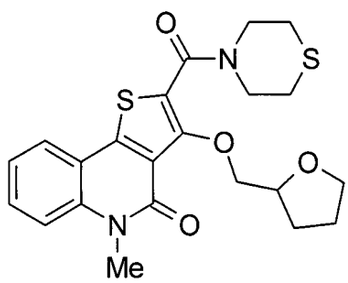


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 408.

Producción de 5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

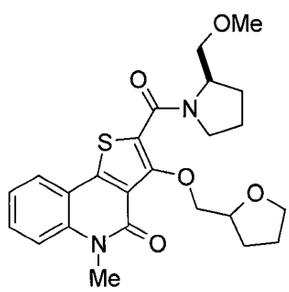


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y tiomorfolina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 409.

Producción de 2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metil-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



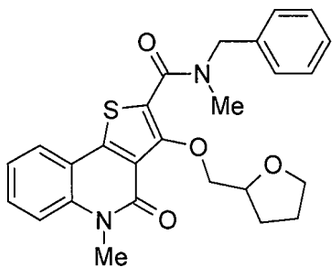
1160

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 410.

Producción de N-bencil-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

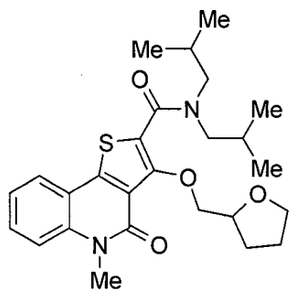


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 463 (M+H).

Ejemplo 411.

Producción de 5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



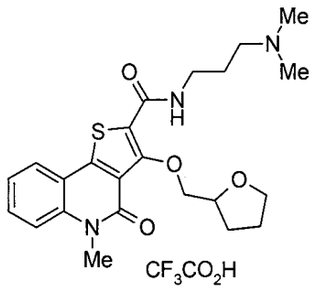
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 471 (M+H).

Ejemplo 412.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, trifluoroacetato.

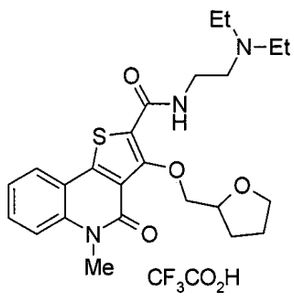


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 413.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

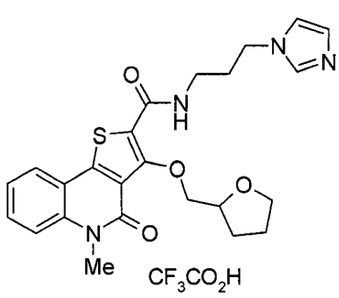


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 458 (M+H).

Ejemplo 414.

Producción de N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

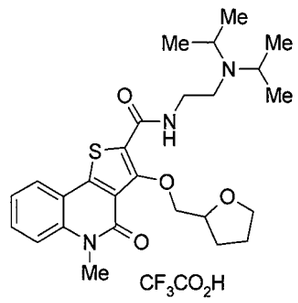


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 415.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

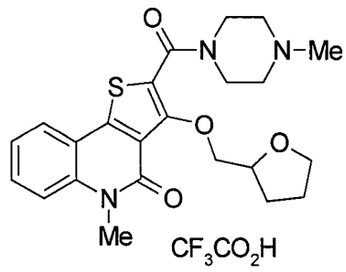


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 416.

Producción de 5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 442 (M+H).

Ejemplo 417.

1907

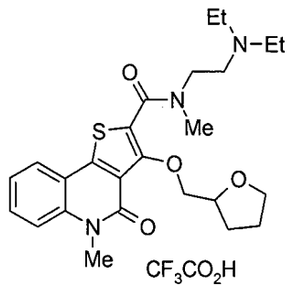
Producción de N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 456 (M+H).

Ejemplo 418.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-N,5-dimetil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

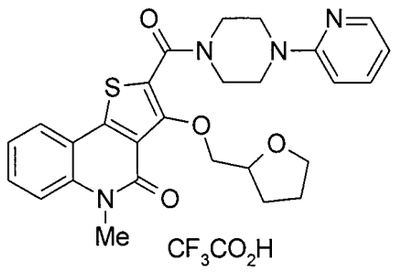


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 419.

Producción de 5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

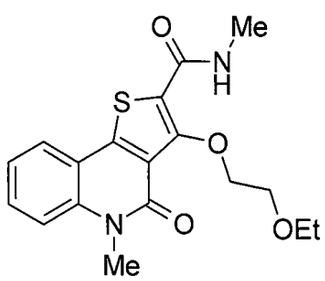


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 95 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 505 (M+H).

Ejemplo 420.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

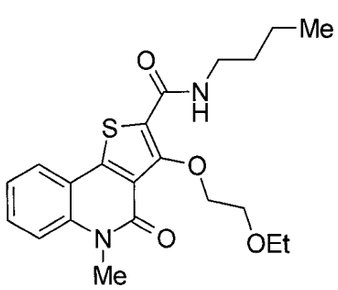


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 361 (M+H).

Ejemplo 421.

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



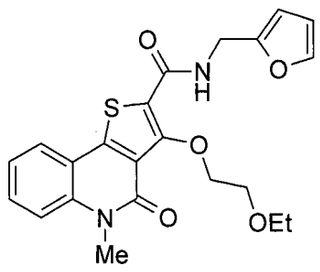
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y butan-1-amina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 422.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

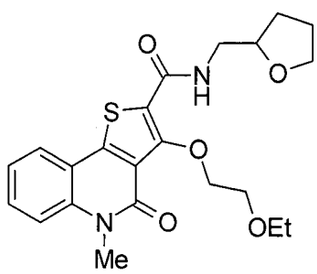


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 427 (M+H).

Ejemplo 423.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

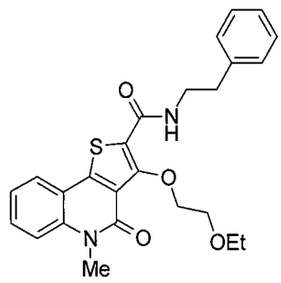


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 431 (M+H).

Ejemplo 424.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

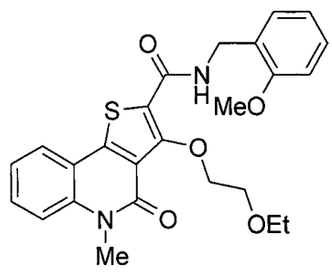


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-feniletanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 425.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

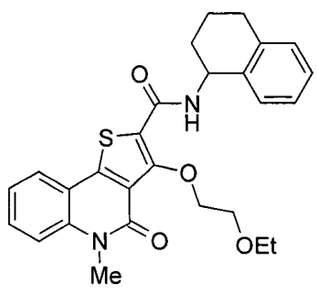


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 467 (M+H).

Ejemplo 426.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

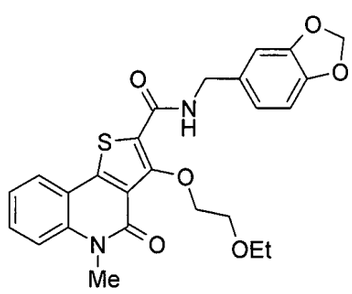


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 477 (M+H).

Ejemplo 427.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

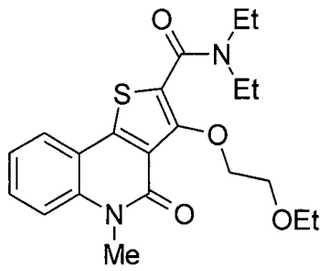


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 481 (M+H).

Ejemplo 428.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

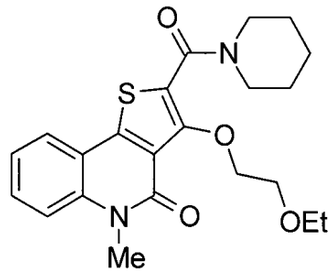


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-etiletanamina.

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 429.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

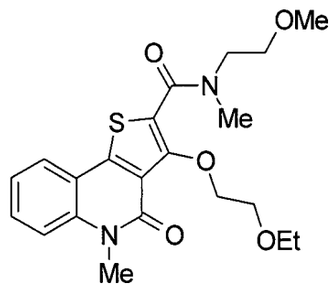


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y piperidina.

LC/EM 415 (M+H).

Ejemplo 430.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

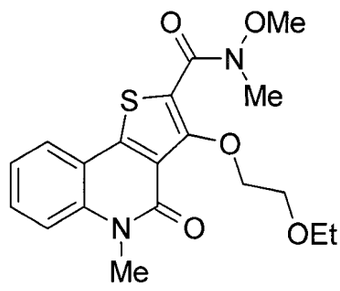


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 419 (M+H).

Ejemplo 431.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



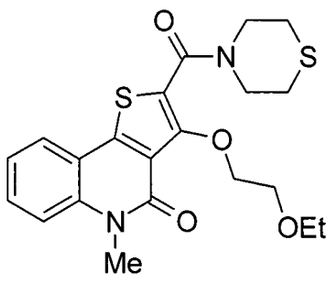
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del

título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 391 (M+H).

Ejemplo 432.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

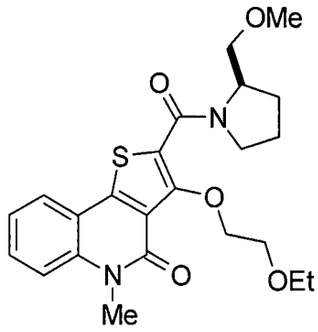


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y tiomorfolina.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 433.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5-metiltieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

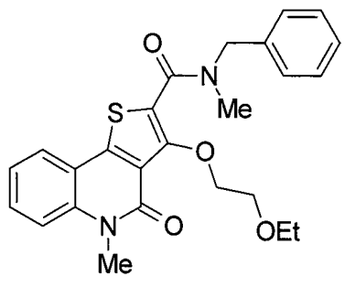


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 434.

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

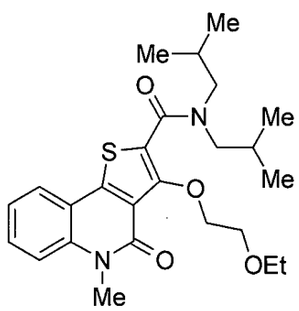


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 451 (M+H).

Ejemplo 435.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

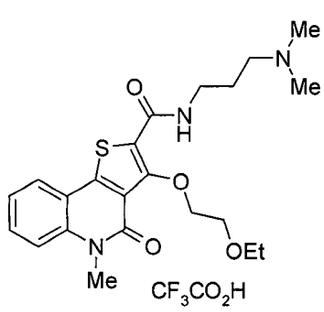


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 459 (M+H).

Ejemplo 436.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

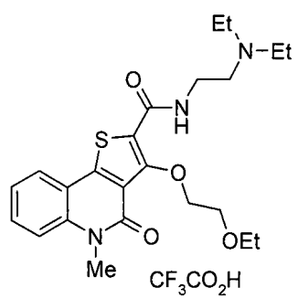


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 432 (M+H).

Ejemplo 437.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

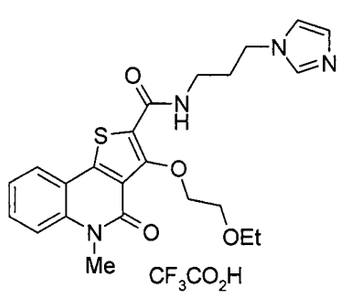


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 446 (M+H).

Ejemplo 438.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 455 (M+H).

Ejemplo 439.

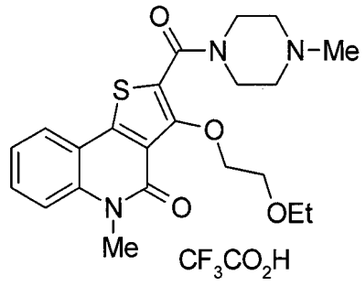
Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 440.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

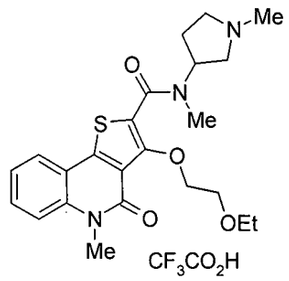


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 430 (M+H).

Ejemplo 441.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

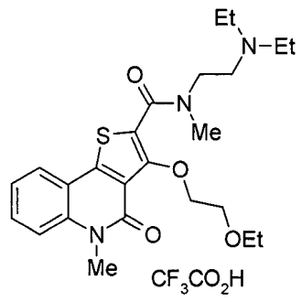


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 444 (M+H).

Ejemplo 442.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

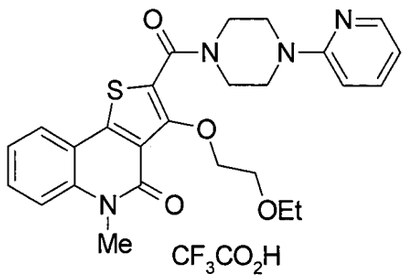


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 460 (M+H).

Ejemplo 443.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-metil-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

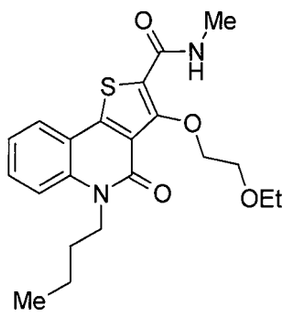


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 96 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 444.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

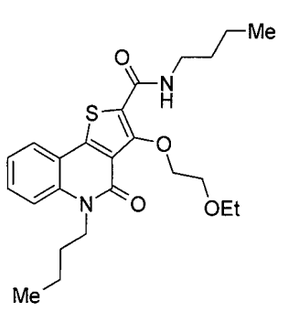


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 403 (M+H).

Ejemplo 445.

Producción de N,5-dibutil-3-(2-etoxietoxi)-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

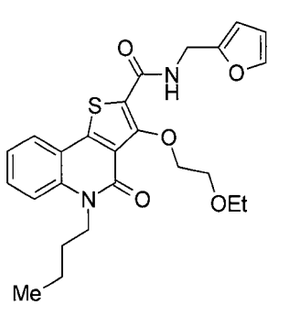


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y butan-1-amina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 446.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)- 4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

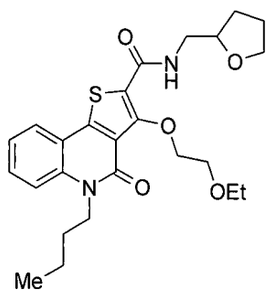


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 469 (M+H).

Ejemplo 447.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

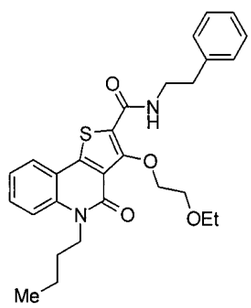


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 473 (M+H).

Ejemplo 448.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

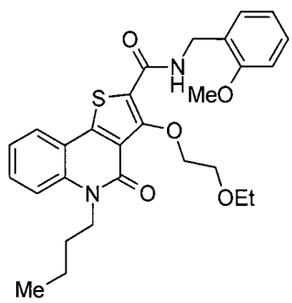


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-feniletanamina.

LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 449.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

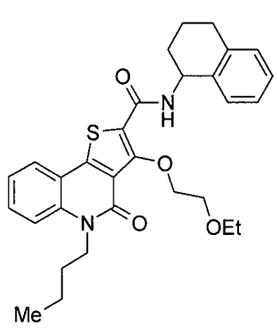


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 509 (M+H).

Ejemplo 450.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

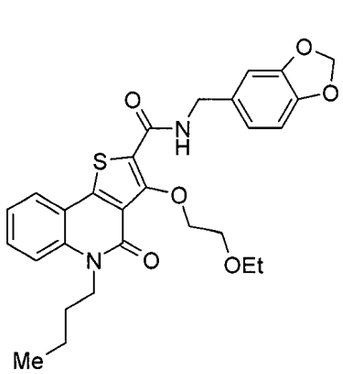


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 519 (M+H).

Ejemplo 451.

Producción de 5-butil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

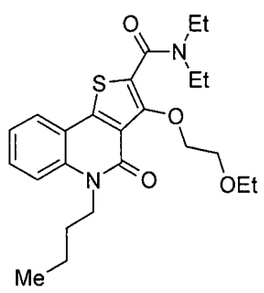


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 523 (M+H).

Ejemplo 452.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

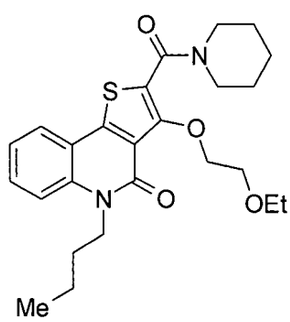


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-etiletanamina.

LC/EM 445 (M+H).

Ejemplo 453.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

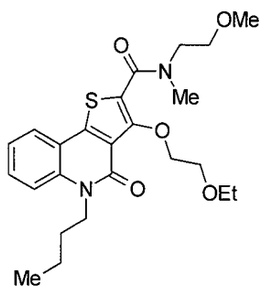


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y piperidina.

LC/EM 457 (M+H).

Ejemplo 454.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

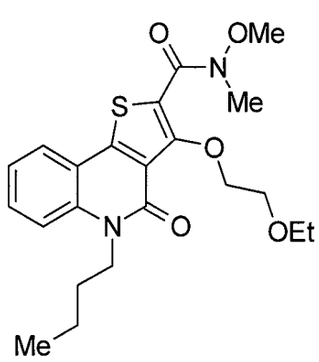


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 461 (M+H).

Ejemplo 455.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

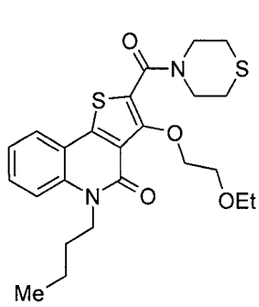


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 433 (M+H).

Ejemplo 456.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

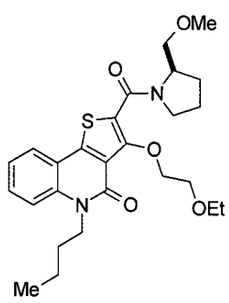


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y tiomorfolina.

LC/EM 475 (M+H).

Ejemplo 457.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

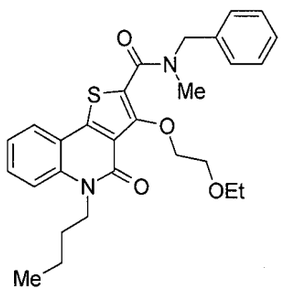


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 487 (M+H).

Ejemplo 458.

Producción de N-bencil-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N -4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N-metil-1-fenilmetanamina.

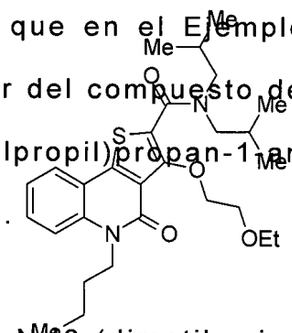
LC/EM 493 (M+H).

Ejemplo 459.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-

oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

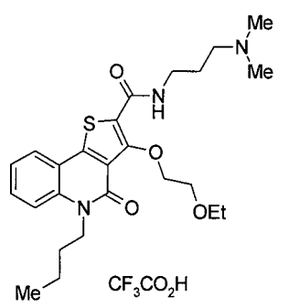
Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.



LC/EM 501 (M+H).

Ejemplo 460.

Producción de 5-butil-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

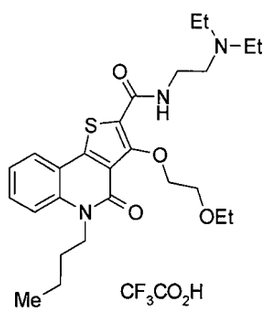


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 474 (M+H).

Ejemplo 461.

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato

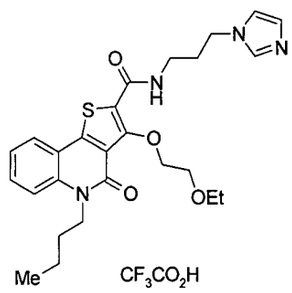


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dietiletan-1,2-diamina.

LC/EM 488 (M+H).

Ejemplo 462.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

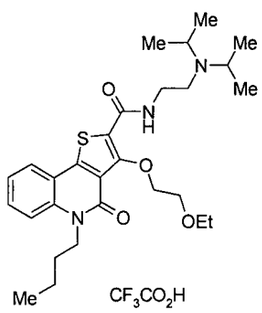


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 497 (M+H).

Ejemplo 463.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-5-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

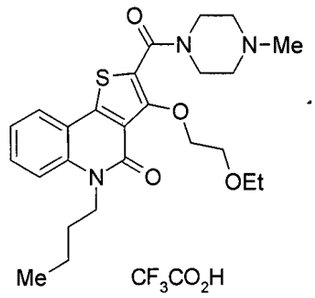


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 516 (M+H).

Ejemplo 464.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

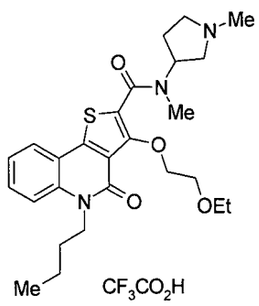


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 472 (M+H).

Ejemplo 465.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-N-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

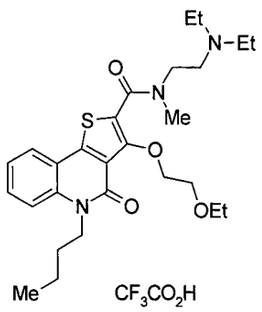


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 486 (M+H).

Ejemplo 466.

Producción de 5-butil-N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

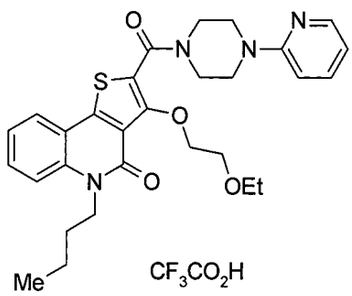


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 502 (M+H).

Ejemplo 467.

Producción de 5-butil-3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona trifluoroacetato.

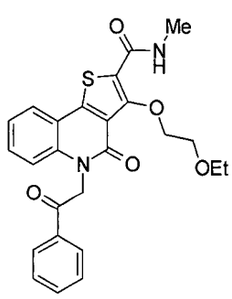


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 104 y 1-piridin-2-ilpiperazina.

LC/EM 535 (M+H).

Ejemplo 468.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

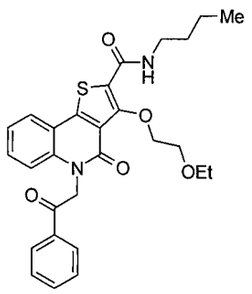


Del mismo modo que en el Ejemplo 300, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y metanamina (solución 2.0 M de THF).

LC/EM 465 (M+H).

Ejemplo 469.

Producción de N-butil-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

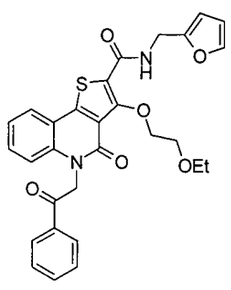


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y butan-1-amina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 470.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(furan-2-ilmetil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



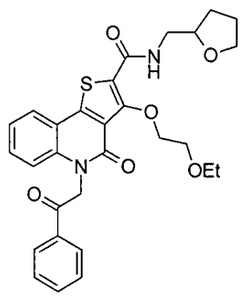
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-furan-2-ilmetanamina.

LC/EM 531 (M+H).

Ejemplo 471.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

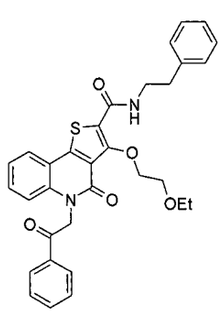


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina.

LC/EM 535 (M+H).

Ejemplo 472.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

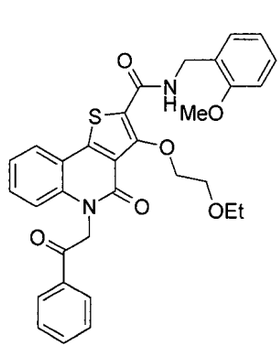


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-feniletanamina.

LC/EM 555 (M+H).

Ejemplo 473.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxibencil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

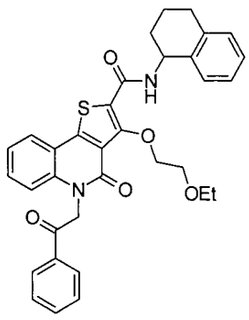


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(2-metoxifenil)metanamina.

LC/EM 571 (M+H).

Ejemplo 474.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1,2,3.4-tetrahidronaftalen-1-il)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

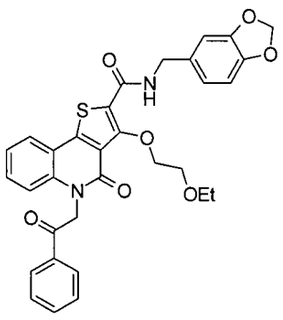


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1.2,3.4-tetrahidronaftalen-1-amina.

LC/EM 581 (M+H).

Ejemplo 475.

Producción de N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

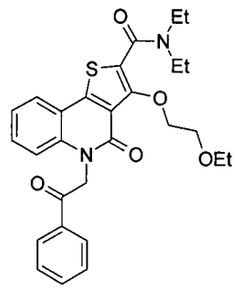


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina.

LC/EM 585 (M+H).

Ejemplo 476.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-dietil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

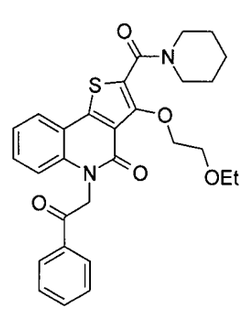


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-etiletanamina.

LC/EM 507 (M+H).

Ejemplo 477.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

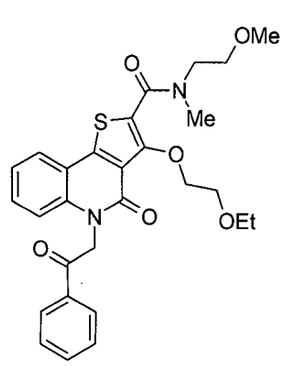


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y piperidina.

LC/EM 519 (M+H).

Ejemplo 478.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

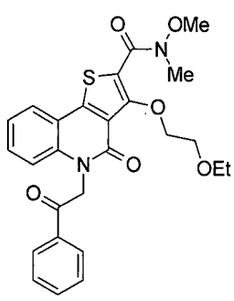


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-metoxi-N-metiletanamina.

LC/EM 523 (M+H).

Ejemplo 479.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

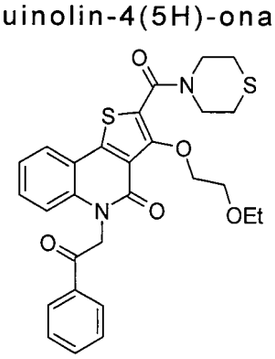


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-metoximetanamina, clorhidrato.

LC/EM 495 (M+H).

Ejemplo 480.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.



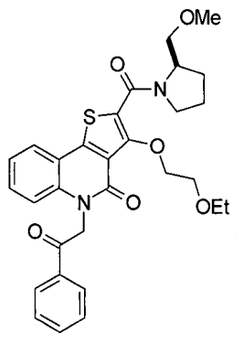
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y tiomorfolina.

LC/EM 537 (M+H).

Ejemplo 481.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-{[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-

il]carbonil}-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona.

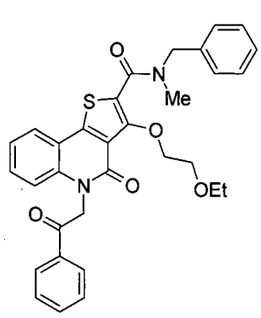


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina.

LC/EM 549 (M+H).

Ejemplo 482.

Producción de N-bencil-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

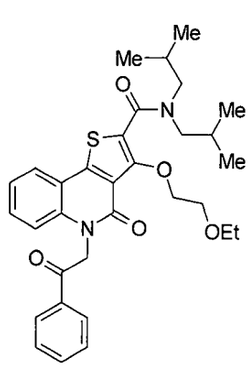


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N-metil-1-fenilmetanamina.

LC/EM 555 (M+H).

Ejemplo 483.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N,N-bis(2-metilpropil)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

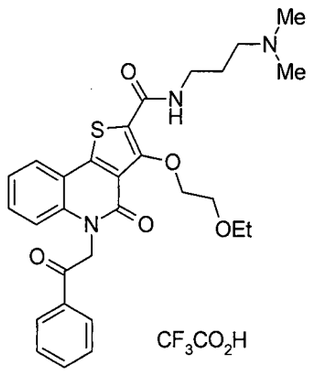


Del mismo modo que en el Ejemplo 335, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 2-metil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina, clorhidrato.

LC/EM 563 (M+H).

Ejemplo 484.

Producción de N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

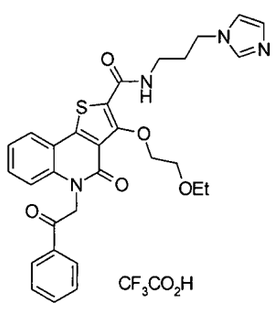


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina.

LC/EM 536 (M+H).

Ejemplo 485.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

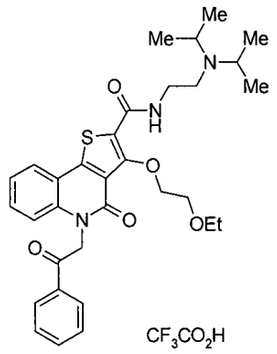


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina.

LC/EM 559 (M+H).

Ejemplo 486.

Producción de N-{2-[bis(1-metiletil)amino]etil}-3-(2-etoxietoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

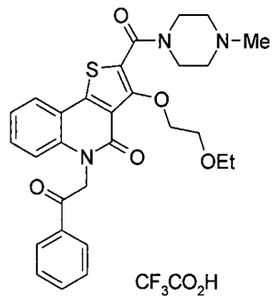


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-bis(1-metiletil)etan-1,2-diamina.

LC/EM 578 (M+H).

Ejemplo 487.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5-(2-oxo-2-feniletil)tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.



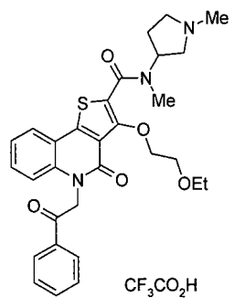
Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-metilpiperazina.

LC/EM 534 (M+H).

Ejemplo 488.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, trifluoroacetato.

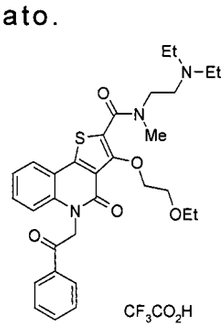


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,1-dimetilpirrolidin-3-amina.

LC/EM 548 (M+H).

Ejemplo 489.

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-(2-etoxietoxi)-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato.

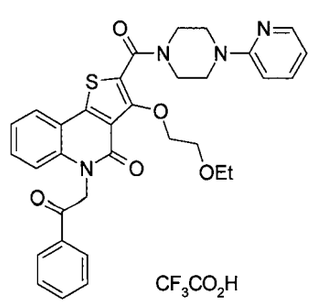


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y N,N-dietil-N'-metiletan-1,2-diamina.

LC/EM 564 (M+H).

Ejemplo 490.

Producción de 3-(2-etoxietoxi)-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonil]tieno[3,2-c]quinolin-4(5H)-ona, trifluoroacetato.

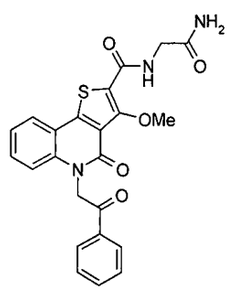


Del mismo modo que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 y 1-(piridin-2-il)piperazina.

LC/EM 597 (M+H).

Ejemplo 491.

Producción de N-(2-amino-2-oxoetil)-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

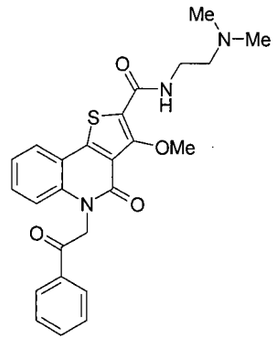


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (175 mg, 0.44 mmol), glicina amida (56 mg, 0.51 mmol), HOBt (89 mg, 0.66 mmol) y WSCD (126 mg, 0.66 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó trietilamina (0.16 ml, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, etanol y dietil éter, y se recristalizó a partir de DMF para dar el compuesto del título (124 mg, 54%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.95 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30 - 7.30 (1H, m), 7.35 - 7.69 (5H, m), 7.73 - 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.13 - 8.22 (2H, m), 8.28 (1H, t, J = 5.3 Hz).

Ejemplo 492.

Producción de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

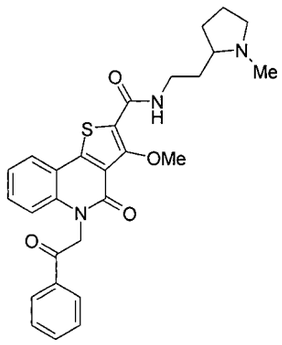


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (124 mg, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (44 mg, 0.49 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.23 (6H, s), 2.45 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 3.42 (2H, q, *J* = 5.9 Hz), 4.02 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 8.13 - 8.19 (3H, m).

Ejemplo 493.

Producción de 3-metoxi-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



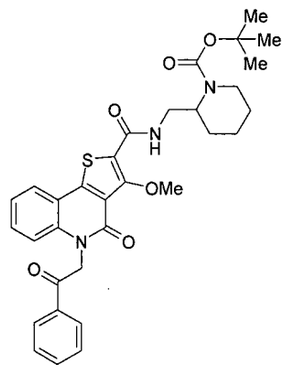
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (86 mg, 52%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (130 mg, 0.33 mmol) y 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina (63 mg, 0.49 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 1.70 (4H, m), 1.78 - 2.15 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.90 - 2.97 (1H, m), 3.35 - 3.50 (2H,

m), 4.01 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.60 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 8.16 - 8.22 (3H, m).

Ejemplo 494.

Producción de *terc*-butilo 2-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato.

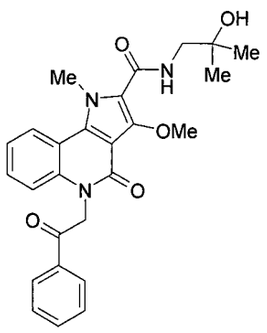


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (190 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (150 mg, 0.38 mmol) y 2-aminometil-N-boc-piperidina (122 mg, 0.57 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39 (9H, s), 1.40 - 1.60 (1H,m), 1.60 - 1,80 (5H, m), 2.94 (1H, t, *J* = 12.6 Hz), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.70 - 3.90 (1H, amplio), 4.03 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.15 (3H, s), 4.45 - 4.60 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.37 (1H, td, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.59 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.90 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 495.

Producción de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

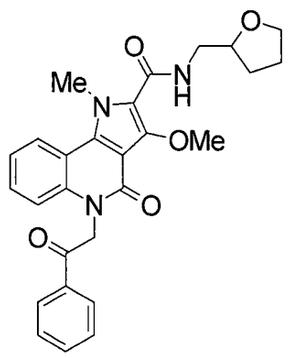


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (215 mg, 91%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (59.3 mg, 0.666 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (6H, s), 3.29 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.02 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.69 (1H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.39 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 496.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



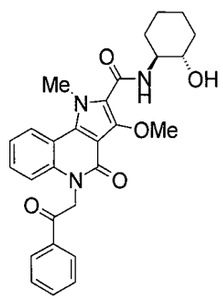
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (199 mg, 82%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (68.7 µl, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.76 - 1.99 (3H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.63 - 3.71 (1H, m), 3.79 - 3.86

(1H, m), 3.96 - 4.04 (4H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 497.

Producción de N-[trans-2-hidroxiciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

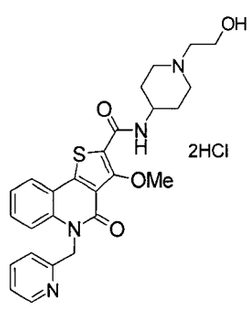


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (168 mg, 67%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y trans-2-aminociclohexanol clorhidrato (101 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.36 (4H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.95 (1H, m), 1.95 - 2.10 (1H, m), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.70 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.78 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 498.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida diclorhidrato.



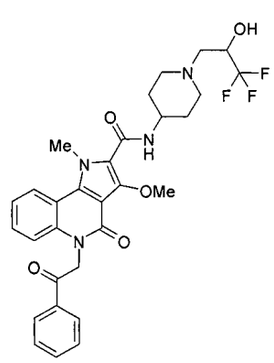
1138

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 667 (60 mg, 0.15 mmol), 2-(clorometil)piridina clorhidrato (37 mg, 0.22 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0.37 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs y a 4°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo, acetato de etilo/metanol=50/1 a 50/2) para dar un sólido blanco. A una solución del sólido blanco en acetato de etilo (2 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4.2 mg, 5%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.91 - 2.27 (4H, m), 3.05 - 3.30 (4H, m), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.07 - 4.10 (4H, m), 5.69 (2H, s), 7.28 - 7.34 (3H, m), 7.31 - 7.58 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.40 - 9.55 (2H, amplio), 9.60 - 9.70 (1H, amplio).

Ejemplo 499.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(3.3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

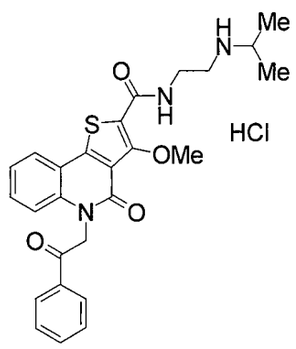


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (150 mg, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.400 mmol), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (62.2 µl, 0.600 mmol) y carbonato de potasio (249 mg, 1.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.95 (2H, m), 2.15 - 2.35 (2H, m), 2.45 - 2.60 (2H, m), 2.75 - 2.90 (2H, m), 3.75 - 3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.05 - 4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.09 – 6.16 (1H, m), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo 500.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(1-metiletil)amino]etil}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



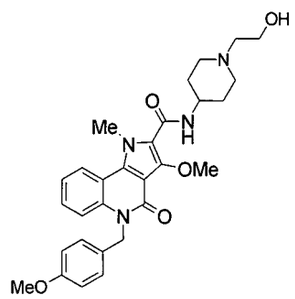
A una solución del compuesto del Ejemplo 97 (150 mg, 0.30 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.1 ml), y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (107 mg, 69%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.13 (2H, s amplio), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.68 (2H, q, *J* = 5.9 Hz), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, *J*

= 8.4 Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.29 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.77 (2H, s amplio).

Ejemplo 501.

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

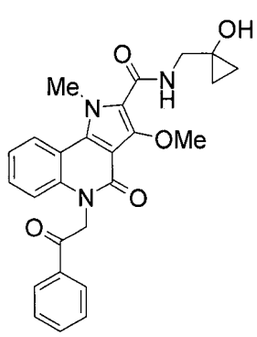


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1.91 g, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2.50 g, 4.89 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 (2H, q, *J* = 9.9 Hz), 1.85 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 9.9 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.78 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 - 3.85 (1H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35 - 4.40 (1H, m), 5.40 - 5.65 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 502.

Producción de N-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

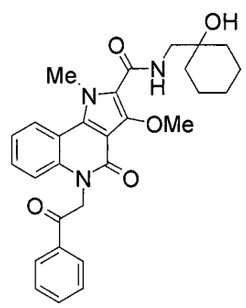


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (219 mg, 93%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(aminometil)ciclopropanol (58.0 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.55 - 0.65 (4H, m), 3.46 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.10 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz).

Ejemplo 503.

Producción de N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



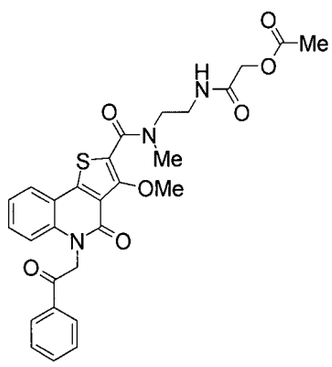
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (235 mg, 92%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.512 mmol) y 1-(aminometil)ciclohexanol (110 mg, 0.666 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.70 (10H, m), 3.25 - 3.40 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.02 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 504.

Producción de 2-({2-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]etil}amino)-2-

oxoacetato de etilo.

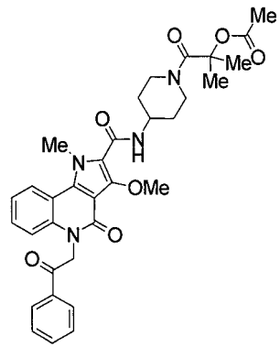


A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (150 mg, 0.31 mmol) y trietilamina (69 mg, 0.68 mmol) en THF (10 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (46 mg, 0.34 mmol) enfrió con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=50/1) para dar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (140 mg, 82%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.62 (2H, s amplio), 3.77 (2H, s amplio), 4.02 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.35 - 7.50 (2H, m), 7.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 505.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo.

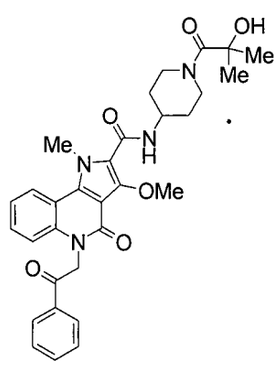


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (63.0 µl, 0.440 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36 - 1.50 (10 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.75 - 3.40 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.00 - 4.25 (1 H, m), 4.29 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.98 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 506.

Producción de N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



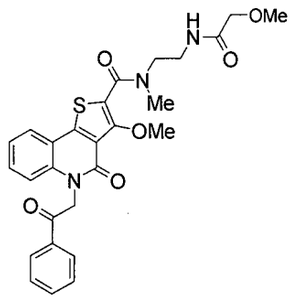
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (123 mg, 55%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 505, solución 8N de hidróxido de sodio

(1.5 ml) y etanol (12 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.33 (6 H, s), 1.40 - 1.60 (2 H, m), 1.80 - 1.95 (2 H, m), 2.75 - 3.45 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.20 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.20 - 4.80 (2H, m), 5.39 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3, 1.4 Hz).

Ejemplo 507.

Producción de 3-metoxi-N-{2-[(metoxiacetil)amino]etil}-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



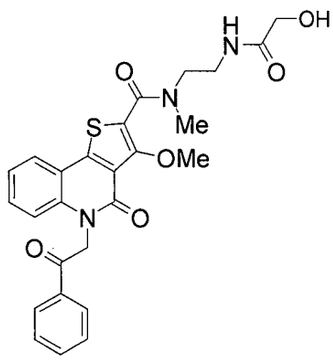
A una solución del compuesto del Ejemplo 103 (100 mg, 0.21 mmol) y trietilamina (46 mg, 0.45 mmol) en THF (10 ml) se agregó cloruro de metoxiacetilo (25 mg, 0.23 mmol) enfrió con hielo. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=50/1) para dar un sólido blanco. La recristalización del sólido blanco a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (61 mg, 56%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.06 (3H, s), 3.30 - 3.50 (5H, m), 3.50 - 3.65 (2H, amplio), 3.70 - 3.95 (5H, m), 5.98 (2H,

s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.36 - 7.96 (7H, m), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 508.

Producción de N-{2-[(hidroxiacetil)amino]etil}-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

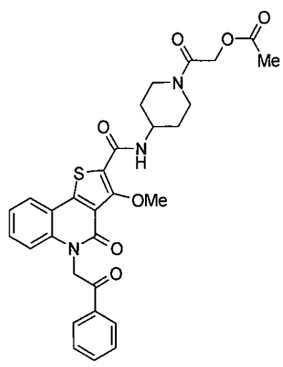


Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 504 (120 mg, 0.22 mmol) y solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2 ml) en THF (4 ml)-metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. La recristalización del sólido en bruto a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (65 mg, 58%) como cristales blancos.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.06 (3H, s), 3.20 - 3.40 (2H, m), 3.45 - 3.60 (2H, amplio), 3.70 - 3.86 (5H, m), 5.40 - 5.55 (1H, amplio), 5.98 (2H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.87 - 7.96 (2H, m), 8.16 - 8.19 (2H, m).

Ejemplo 509.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

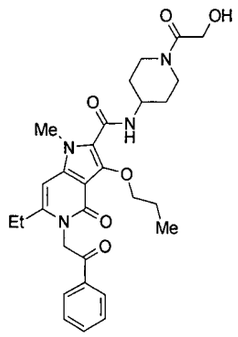


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (429 mg; 56%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 105 (620 mg, 1.20 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44 - 1.64 (2H, m), 2.01 - 2.28 (5H, m), 2.88 - 3.05 (1H, m), 3.17 - 3.34 (1H, m), 3.59 - 3.75 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.19 - 4.35 (1H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 4.65 - 4.84 (2H, m), 5.87 (2H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.28 - 7.35 (1H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.52 - 7.63 (3H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 7.91 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 8.06 - 8.18 (2H, m).

Ejemplo 510.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-propoxi-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



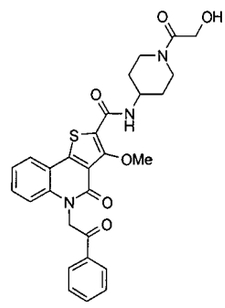
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (199 mg, 74%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 173 (198 mg, 0.50 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz),

1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 - 1.55 (2H, m), 1.59 - 1.75 (2H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.77 - 2.91 (1H, m), 3.01 - 3.18 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 - 4.14 (3H, m), 4.20 - 4.34 (3H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.68 (3H, m), 7.69 - 7.78 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m).

Ejemplo 511.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



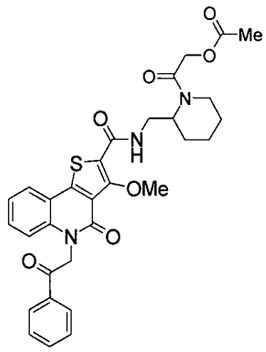
A una solución mixta del compuesto del Ejemplo 509 (200 mg, 0.35 mmol) en THF (3,2 ml)-etanol (11 ml) se agregó solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con solvente mixto de acetato de etilo-THF. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se sometió a aminofiltración con gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se recristalizó a partir de THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título (93 mg, 50%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 - 1.64 (2H, m), 2.07 - 2.24 (2H, m), 2.98 - 3.24 (2H, m), 3.44 - 3.58 (1H, m), 3.62 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.15 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.22 - 4.35 (1H, m), 4.44 - 4.57 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.34 - 7.63 (4H, m), 7.64 - 7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.06 - 8.16 (2H, m).

7748

Ejemplo 512.

Producción de 2-{2-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

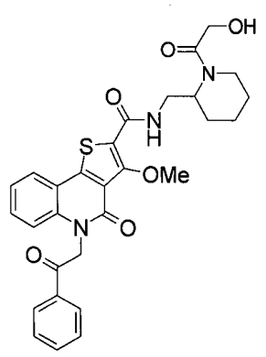


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 84 (500 mg, 0.95 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (142 mg, 1.04 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.80 (6 H, m), 2.00 (3 H, s), 2.81 (0.5 H, t, J = 13.1 Hz), 3.20 - 3.90 (3 H, m), 3.99 - 4.04 (3.5 H, m), 4.24 (0.5 H, d, J = 10.5 Hz), 4.65 (0.5H, d, J = 14.7 Hz), 4.80 - 4.82 (2H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.89 (0.5H, amplio t), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 - 8.19 (2H, m), 8.26 (0.5H, s amplio).

Ejemplo 513.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-2-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



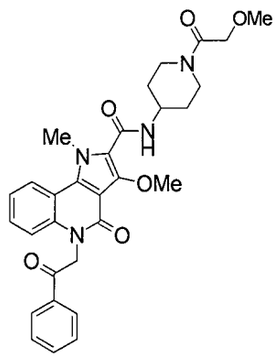
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del

título (109 mg, 58%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 512 (200 mg, 0.34 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 - 1.80 (6H, m), 2.86 (0.5H, t, *J* = 12.9 Hz), 3.26 (0.5H, t, *J* = 15.0 Hz), 3.35 - 3.48 (1.5H, m), 3.70 - 3.90 (0.5H, m), 3.90 - 4.05 (4H, m), 4.05 - 4.15 (1.5H, m), 4.25 - 4.40 (1.5H, m), 4.75 - 4.90 (0.5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.85 - 7.95 (0.5H, amplio), 8.04 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2.5H, m).

Ejemplo 514.

Producción de 3-metoxi-N-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Del mismo modo que en el Ejemplo 507, el compuesto del título se obtuvo (159 mg, 73%) como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (40.3 µl, 0.440 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.05 - 3.25 (1 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.65 - 3.85 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.25 (4 H, m), 4.31 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.48 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.29 - 7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 515.

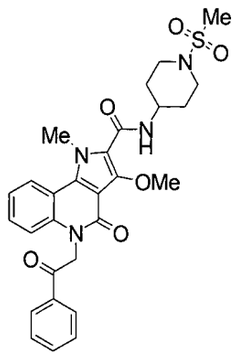
Producción de N-[1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol) y THF (10 ml) se agregó etil isocianato (101 µl, 1.27 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (172 mg, 75%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.01 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.35 - 1.50 (2H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.80 - 3.10 (4H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.95 - 4.10 (1H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.48 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.34 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 516.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

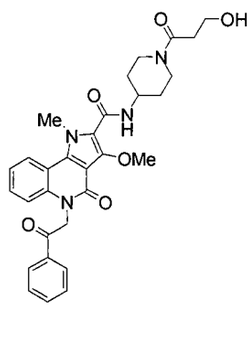


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (423 µl, 3.18 mmol) y THF (10 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (98.3 µl, 1.27 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (141 mg, 61%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.75 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.85 - 3.05 (5H, m), 3.45 - 3.60 (2H, m), 3.90 - 4.05 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 517.

Producción de N-[1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

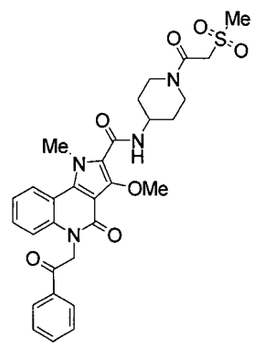


A una mezcla del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), trietilamina (423 µl, 3.18 mmol) y THF (10 ml) se agregó β-propiolactona (39.9 µl, 0.635 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (70.0 mg, 30%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.60 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (2 H, m), 2.45 - 2.55 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.61 - 3.70 (2 H, m), 3.80 - 3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00 - 4.15 (1 H, m), 4.15 - 4.35 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2 H, s), 7.29 -7.39 (2 H, m), 7.35 - 7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* =7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 - 8.22 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 518.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[(metilsulfonil)acetil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



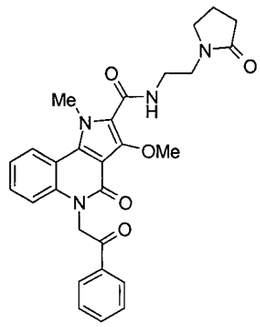
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.423 mmol), ácido (metilsulfonil)acético (76.0 mg, 0.550 mmol) y HOBt (85.8 mg, 0.635 mmol) en DMF (4 ml) se agregó WSCD (122

mg, 0.635 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (60.3 mg, 24%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.20 - 3.35 (1H, m), 3.90 - 4.20 (5H, m), 4.20 - 4.35 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 519.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



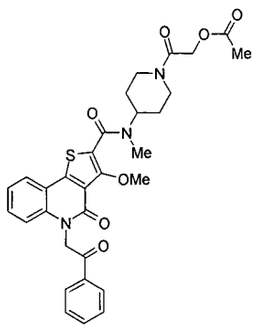
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (153 mg, 60%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona (72 mg, 0.56 mmol), HOBt

(89 mg, 0.66 mmol), WSCD (127 mg, 0.66 mmol) y DMF (6.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 - 2.14 (2H, m), 2.40 (2H, t, *J* = 8.1 Hz), 3.44 - 3.59 (4H, m), 3.60 - 3.70 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, s), 7.00 - 7.09 (1H, m), 7.21 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 7.81 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 8.07 - 8.16 (2H, m), 8.25 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 520.

Producción de 2-{4-[{[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.



Del mismo modo que en el Ejemplo 73, se obtuvo N-metil-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida hidroclorido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.3 mmol), y *terc*-butil 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (327 mg, 1.5 mmol), y se seguido del mismo modo que en el Ejemplo 500 y 130 el compuesto del título (182 mg, 24%) se obtuvo como sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59 - 1.91 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.57 - 2.77 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.99 - 3.17 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.69 - 3.90 (4H, m), 4.29 - 4.50 (1H, m), 4.78 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.33 - 7.70 (4H, m), 7.73 - 7.82 (1H, m), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 8.11 - 8.22 (2H, m).

Ejemplo 521.

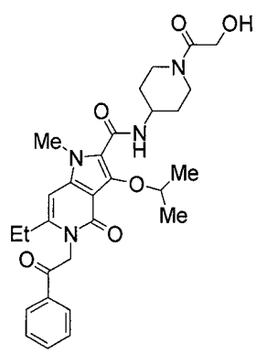
Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (115 mg, 66%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 520 (187 mg, 0.32 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml), THF (3.2 ml) y etanol (11 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 - 1.98 (4H, m), 2.67 - 2.89 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.52 - 3.66 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.10 - 4.26 (3H, m), 4.66 - 4.85 (1H, m), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.32 - 7.51 (1H, m), 7.52 - 7.62 (2H, m), 7.63 - 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 7.99 - 8.20 (2H, m).

Ejemplo 522.

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida.



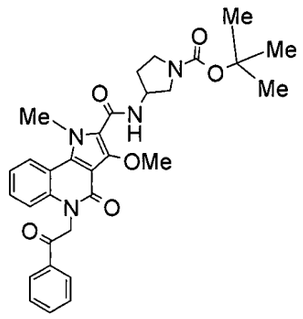
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del

título (237 mg, 88%) se obtuvo como polvo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 174 (188 mg, 0.50 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 - 1.26 (9H, m), 1.26 - 1.57 (2H, m), 1.84 - 1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.94 (1H, m), 3.02 - 3.20 (1H, m), 3.59 - 3.76 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96 - 4.19 (3H, m), 4.21 - 4.34 (1H, m), 4.50 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 4.94 - 5.09 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.69 (3H, m), 7.69 - 7.78 (1H, m), 8.06 - 8.16 (2H, m).

Ejemplo 523.

Producción de *terc*-butilo 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)pirrolidina-1-carboxilato.

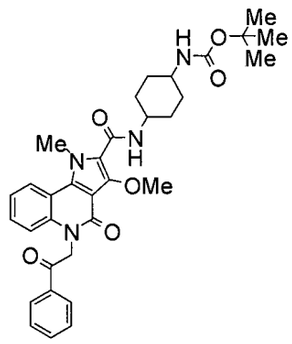


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (248 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.41 (9 H, s), 1.87 - 2.02 (1 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m, *J* = 14.7 Hz), 3.19 - 3.46 (3 H, m), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 4.40 - 4,52 (1 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.34 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* =7.6 Hz), 7.72 - 7.80 (1 H, m), 8.11 - 8.22 (3 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 524.

Producción de *terc*-butil [4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato.

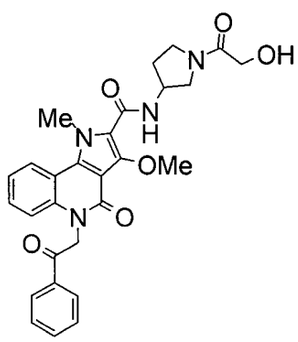


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (4-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 - 1.69 (13 H, m), 1.72 - 1.96 (4 H, m), 3.16 - 3.29 (1 H, m), 3.65 - 3.80 (1 H, m, *J* = 11.1 Hz), 3.95 (2.5 H, s), 4.07 (0.5 H, s), 4.30 (2.5 H, s), 4.39 (0.5 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.70 - 6.81 (0.8 H, m), 6.85 - 6.94 (0,2 H, m), 7.25 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.72 - 7.86 (2 H, m), 8.14 - 8.22 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 525.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 523, acetato de etilo (2 ml) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla se concentró bajo presión reducida, solución de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato

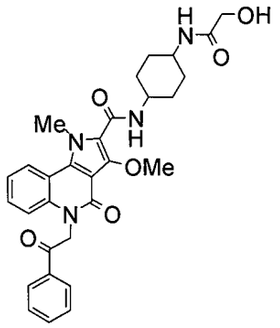
de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (153 mg, 27%) como cristales blancos.

A una mezcla del así obtenido 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-pirrolidin-3-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (153 mg, 0.327 mmol), trietilamina (99.7 µl, 0.720 mmol) y THF (3 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (38.7 µl, 0.360 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (4 ml) y etanol (12 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (8.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 9/1). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (121 mg, 72%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.86 - 2,31 (2 H, m), 3.33 - 3.56 (3 H, m), 3.58 - 3.72 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.02 (2 H, dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz), 4.29 (3 H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.40 - 4.64 (2 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.72 - 7.81 (1 H, m), 8.12 - 8.23 (3 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo 526.

Producción de N-{4-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



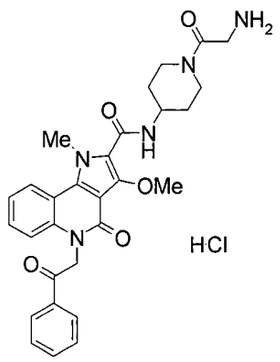
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 88 (190 mg, 0.363 mmol), trietilamina (151 µl, 1.09 mmol) y THF (7 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (46.9 µl, 0.436 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en THF (2.5 ml) y etanol (5 ml), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1N (4.5 ml), y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/THF=10/0 - 0/10). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (91,1 mg, 46%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 (4 H, t, J = 10.1 Hz), 1.67 - 1.85 (2 H, m), 1.88 - 2.02 (2 H, m), 3.55 - 3.84 (4 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 5.43 (1 H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2 H,

s), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.55 (2 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.89 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 527.

Producción de N-(1-glycilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



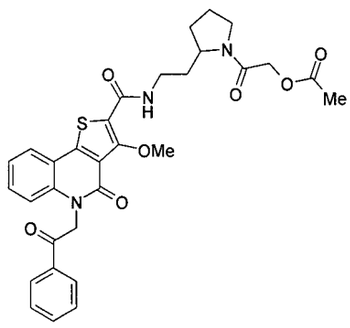
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (250 mg, 0.529 mmol), N-boc-glicina (111 mg, 0.635 mmol) y HOBt (107 mg, 0.794 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (152 mg, 0.794 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (236 mg, 79%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.95 - 3.10 (1H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.05 - 4.30 (2H, m),

4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.35 - 7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 - 7.79 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.08 - 8.21 (5H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 528.

Producción de 2-{2-[2-({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)etil]pirrolidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

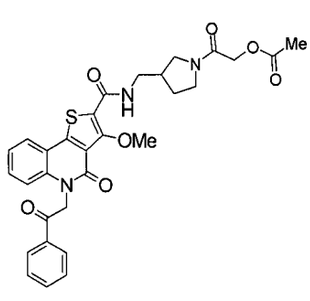


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (200 mg, 89%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 82 (200 mg, 0.38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (57 mg, 0.42 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 2.00 (6 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.38 - 3.49 (2 H, m), 3.50 - 3.65 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.73 (2 H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.45 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).

Ejemplo 529.

Producción de 2-{3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

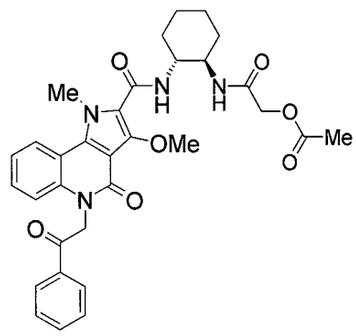


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (160 mg, 71%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 669 (200 mg, 0.39 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (87 mg, 0.86 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.78 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m), 2.07 (3 H, s), 2.50 - 2.70 (1H, m), 3.07 - 3.57 (6 H, m), 4.03 (1.5 H, m), 4.04 (1.5 H, s), 4.65 ((2H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.58 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.23 (2H, m).

Ejemplo 530.

Producción de 2-{[trans-2-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoacetato de etilo.



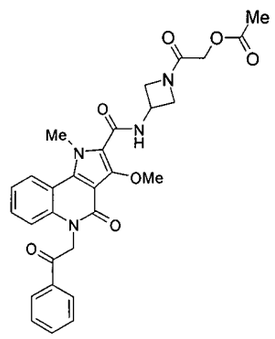
Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (190 mg, 85%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 85 (200 mg, 0.38 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (63 mg, 0.46 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.41 (4 H, m), 1.71 (2H, s amplio), 1.80 - 1.90 (1H, amplio d), 2.04 (3 H, s), 2.41 - 2.45 (1 H, m), 3.72 - 3.85 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.26 (3 H, s), 4.40 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.82 (2H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 6.9

Hz).

Ejemplo 531.

Producción de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

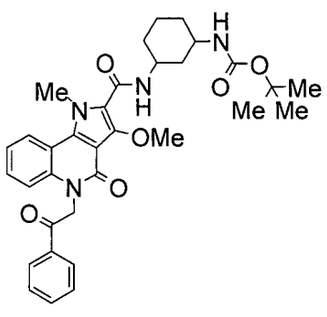


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, N-azetidin-3-il-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato (600 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 670 (610 mg, 1.12 mmol). El Compuesto del título (121 mg, 17%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del así obtenido polvo blanco por aplicación de un método similar al del Ejemplo 504.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.09 (3H, s), 3.30 - 3.50 (2 H, m), 3.86 (3 H, s), 4.16 (1 H, s), 4.36 (3 H, s), 4.40 - 4.42 (2H, m), 4.48 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.23 (3H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 532.

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato.

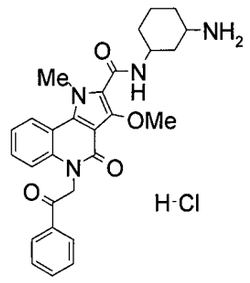


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (3-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.98 - 1.46 (13 H, m), 1.65 - 1.90 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 3.23 - 3.42 (1 H, m), 3.73 - 3.88 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 4.04 (1 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.35 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.76 - 6.94 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 8.31 - 8.42 (1 H, m).

Ejemplo 533

Producción de N-(3-aminociclohexil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.



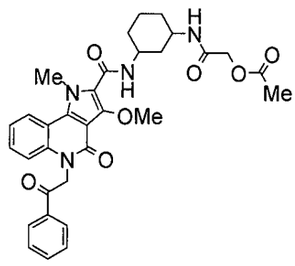
A una mezcla del compuesto del Ejemplo 532 (380 mg, 0.648) y acetato de etilo (4 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (305 mg, 90%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.09 - 2.03 (7 H, m), 2.17 -

2.32 (1 H, m), 3.05 - 3.24 (1 H, m), 3.80 - 4.10 (4 H, m), 4.28 (2.5 H, s), 4.32 (0.5H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.53 (3 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.76 (1 H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.95 - 8.22 (6 H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz).

Ejemplo 534.

Producción de 2-{[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]amino}-2-oxoacetato de etilo.

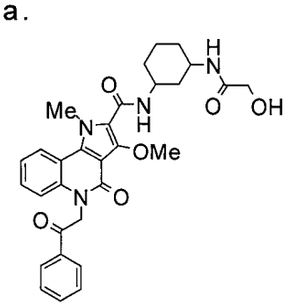


Del mismo modo que en el Ejemplo 504, el compuesto del título (223 mg, 70%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 533 (285 mg, 0.546 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (70.4 µl, 0.655 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 - 1.48 (4 H, m), 1.67 - 1.93 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (4 H, m), 3.59 - 3.76 (1 H, m), 3.78 - 3.91 (1 H, m), 3.95 (2.7 H, s), 4.03 (0.3 H, s), 4.29 (2.7 H, s), 4.35 (0.3 H, s), 4.41 (1,8 H, s), 4.45 (0,2 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.72 - 7.80 (1 H, m), 7.85 - 7.99 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 535.

Producción de N-{3-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

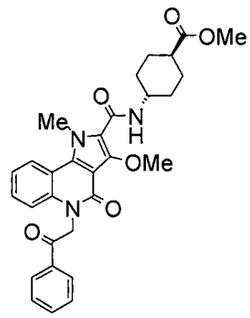


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (173 mg, 93%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 534 (200 mg, 0.34 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (0.5 ml), THF (2.5 ml) y etanol (5 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.12 - 1.50 (4 H, m), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 1.84 - 1.94 (1 H, m), 1.98 - 2,10 (1 H, m), 3.65 - 3.91 (4 H, m), 3.95 (2.7 H, s), 4.06 (0.3 H, s), 4.30 (2.7 H, s), 4.35 (0.3 H, s), 5.39 (1 H, d, *J* = 5.1 Hz), 5.98 (2 H, s), 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.54 - 7.69 (3 H, m), 7.76 (1 H, t, *J* =,3 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz).

Ejemplo 536.

Producción de metil trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato.



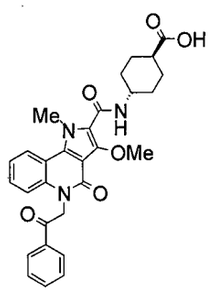
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (535 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.28 mmol), trietilamina (230 µl, 1.66 mmol) y metil trans-4-aminociclohexanocarboxilato clorhidrato (321 mg, 1.66 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.27 - 1.60 (4 H, m), 1.87 - 2.07 (4 H, m), 2.25 - 2.41 (1 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.69 - 3.86 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 5.96 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H,

m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.88 (2 H, m), 8.11 - 8.23 (2 H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 537.

Producción de ácido trans-4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico.

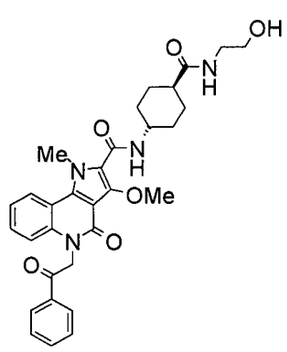


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 536 (300 mg, 0.566 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1 ml) y etanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6N (1.5 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (225 mg, 81%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.57 (4 H, m), 1.85 - 2.05 (4 H, m), 2.10 - 2.26 (1 H, m), 3.67- 3.85 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.29 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.88 (2 H, m), 8.12 - 8.24 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 12.23 (1 H, s amplio.).

Ejemplo 538.

Producción de N-{trans-4-[(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

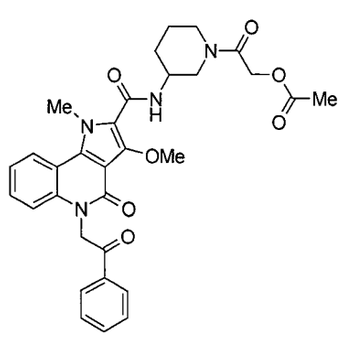


A una solución del compuesto del Ejemplo 537 (215 mg, 0.417 mmol), 2-aminoetanol (32.5 µl, 0.542 mmol) y HOBt (84.6 mg, 0.626 mmol) en DMF (5 ml) se agregó WSCD (120 mg, 0.626 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=10/0 - 8/2). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo-THF dio el compuesto del título (131 mg, 56%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.22 - 1.58 (4 H, m), 1.71 - 1.86 (2 H, m), 1.90 - 2.03 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (2 H, m), 3.34 - 3.44 (2 H, m), 3.65 - 3.84 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 4.63 (1 H, t, *J* = 5.6 Hz), 5.97 (2 H, s), 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.37 (1 H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.70 - 7.88 (3 H, m), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 539.

Producción de 2-[3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

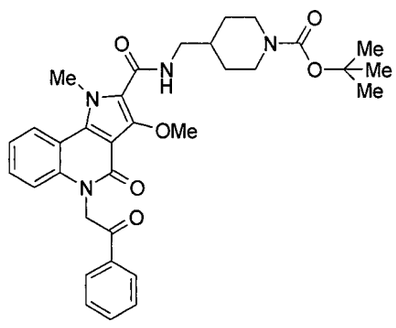


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (284 mg, 39%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butilo 3-aminopiperidina-1-carboxilato (257 mg, 1.3 mmol), HOBt (203 mg, 1.5 mmol), WSCD (294 mg, 1.5 mmol), DMF (15 ml), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml), THF (4.0 ml), metanol (4.0 ml), cloruro de acetoxiacetilo (0.098 ml, 0.91 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2.0 mmol) y THF (16 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 - 1.88 (3H, m), 1.93 - 2.09 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.24 - 3.59 (2H, m), 3.67 - 3.82 (2H, m), 4.04 - 4.24 (4H, m), 4.47 (3H, s), 4.67 - 4.88 (2H, m), 5.79 - 5.97 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.20 - 7.34 (1H, m), 7.37 - 7.36 (1H, m), 7.55 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.61 - 7.71 (1H, m), 7.82 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.07 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz).

Ejemplo 540.

Producción de *terc*-butil 4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidina-1-carboxilato.



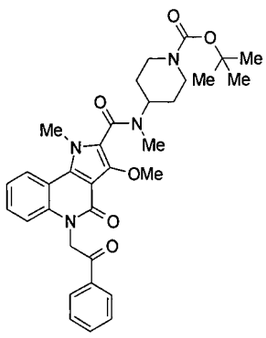
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (521 mg, 69%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butil 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (302 mg, 1.4

mmol), HOBt (208 mg, 1.5 mmol), WSC (294 mg, 1.5 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14 - 1.33 (2H, m), 1.41 - 1.51 (9H, m), 1.70 - 1.85 (3H, m), 2.63 - 2.80 (2H, m), 3.37 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 4.03 - 4.25 (5H, m), 4.47 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.21 - 7.31 (1H, m), 7.36 - 7.36 (1H, m), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.70 (1H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.05 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 541.

Producción de *terc*-butil 4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidina-1-carboxilato.



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (565 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.3 mmol), *terc*-butil 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (274 mg, 1.3 mmol), HOBt (208 mg, 1.5 mmol), WSCD (294 mg, 1.5 mmol) y DMF (15 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 - 1.52 (9 H, m), 1.65 - 1.86 (4H, m), 2.56 - 2.97 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.97 - 4.20 (7H, m), 4.22 - 4.37 (1H, m), 4.61 - 4.81 (1H, m), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.33 - 7.33 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.60 - 7.70 (1H, m), 8.05 - 8.15 (2H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo 542.

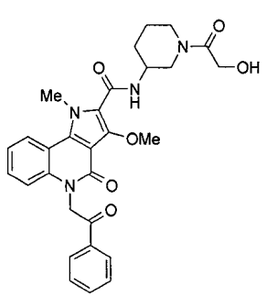
Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

Una solución mixta del compuesto del Ejemplo 540 (500 mg, 0.85 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml) en THF (4.0 ml)-metanol (4.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml) y metanol (8.0 ml) se agregaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (356 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 - 1.48 (2H, m), 1.75 - 1.95 (3H, m), 2.78 - 2.94 (2H, m), 3.18 - 3.38 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 8.07 - 8.22 (3H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 8.51 (2H, s amplio).

Ejemplo 543.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

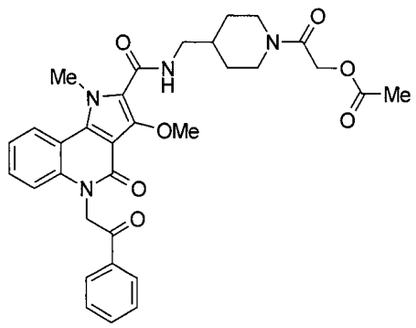


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (69 mg, 43%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 539 (174 mg, 0.30 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1.6 ml), THF (3.2 ml) y etanol (11 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44 - 1.81 (3H, m), 1.84 - 1.96 (1H, m), 3.29 - 3.61 (3H, m), 3.80 - 3.90 (1H, m), 3.91 - 4.02 (4H, m), 4.04 - 4.17 (2H, m), 4.35 (3H, s), 4.54 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.89 - 8.01 (1H, m), 8.12 - 8.21 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 544.

Producción de 2-{4-[({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.



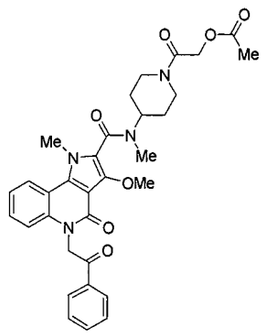
A una solución del compuesto del Ejemplo 542 (400 mg, 0.76 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2.1 mmol) en THF (17 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (0.10 ml, 0.95 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró a través de gel de aminosílice. El filtrado se concentró, y el residuo se recristalizó a partir de

etanol-hexano para dar el compuesto del título (321 mg, 71%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 - 1.37 (2H, m), 1.78 - 1.99 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.58 - 2.71 (1H, m), 2.99 - 3.15 (1H, m), 3.31- 3.43 (2H, m), 3.63 - 3.76 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.47 (3H, s), 4.57 - 4.66 (1H, m), 4.73 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.20 - 7.33 (1H, m), 7.37 - 7.37 (1H, m), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 7.79 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.07 - 8.17 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 545.

Producción de 2-{4-[{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}(metil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo.

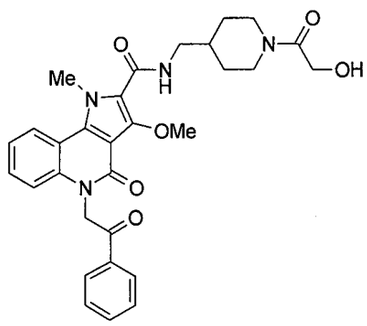


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (226 mg, 40%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 541 (565 mg, 0.96 mmol), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.0 ml), THF (4.0 ml), metanol (4.0 ml), cloruro de acetoxiacetilo (0.077 ml, 0.71 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1.6 mmol) y THF (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.70 - 1.97 (4H, m), 2.15 - 2.24 (3H, m), 2.50 - 2.83 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.10 - 3.33 (1H, m), 3.63 - 3.86 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.04 - 4.11 (3H, m), 4.60 - 4.87 (4H, m), 5.89 (2H, s), 7.02 - 7.10 (1H, m), 7.17 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.37 - 7.60 (2H, m), 7.61 - 7.71 (1H, m), 8.07 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz).

Ejemplo 546.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

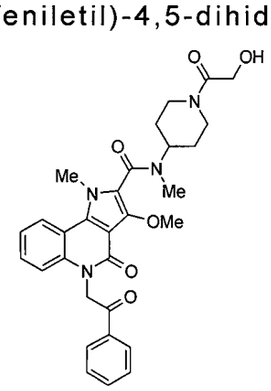


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (77 mg, 41%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 544 (200 mg, 0.34 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1,8 ml), THF (3.6 ml) y etanol (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.99 - 1.26 (2H, m), 1.65 - 1.93 (3H, m), 2.57 - 2.71 (1H, m), 2.87 - 3.01 (1H, m), 3.18 - 3.27 (2H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.07 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.27 - 4.40 (4H, m), 4.41 - 4.50 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.13 - 8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 547.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-N,1-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



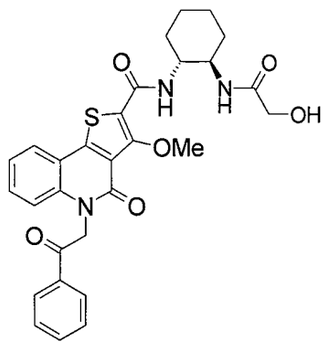
Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (117 mg, 62%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del

compuesto del Ejemplo 545 (205 mg, 0.35 mmol), solución 8N de hidróxido de sodio (1,8 ml), THF (3.6 ml) y etanol (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.65 - 2.01 (4H, m), 2.78 - 2.92 (1H, m), 2.99 - 3.09 (3H, m), 3.12 - 3.27 (1H, m), 3.48 - 3.69 (2H, m), 3.99 - 4.04 (3H, m), 4.04 - 4.11 (3H, m), 4.14 - 4.30 (2H, m), 4.61 - 4.88 (2H, m), 5.89 (2H, s), 7.06 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.22 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.54 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.62 - 7.72 (1H, m), 8.11 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 548.

Producción de N-{trans-2-[(hidroxiacetil)amino]ciclohexil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



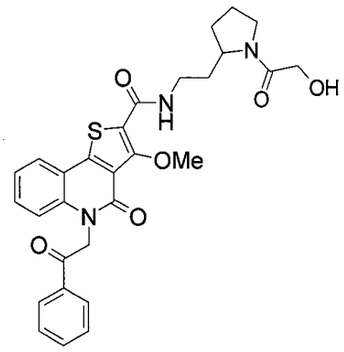
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (88 mg, 58%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 530 (150 mg, 0.26 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.20 - 1.50 (6H, m), 1.70 (2H, s amplio), 1.87 (1H, d, *J* = 11,1 Hz), 2.05 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.72 - 3.94 (7H, m), 4.31 (3H, s), 5.48 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.61 - 7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.83 (1H,d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 - 8.18 (2H, m), 8.137 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 549.

Producción de N-{2-[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-2-il]etil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

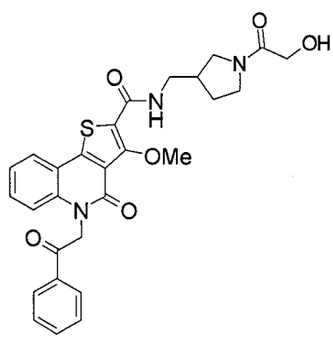


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (70 mg, 51%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 528 (150 mg, 0.25 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 2.00 (7H, m), 3.00 - 3.15 (1H, m), 3.30 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.70 (1H, m), 4.02 - 4.25 (7H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.46 (1H, t, *J* = 5.3 Hz).

Ejemplo 550.

Producción de N-{[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il]metil}-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



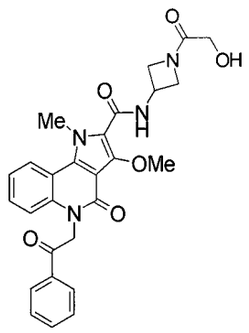
Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (31 mg, 29%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 529 (120 mg, 0.20

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 - 1.76 (1H, m), 1.90 - 2.10 (1H, m), 2.50 - 2.65 (1H, m), 3.11 - 3.17 (1H, m), 3.30 - 3.65 (5H, m), 3.99 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.03 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 4.46 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 - 7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.18 (3H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 551.

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

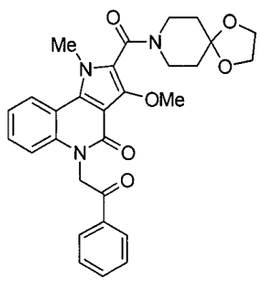


Del mismo modo que en el Ejemplo 508, el compuesto del título (58 mg, 64%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 531 (100 mg, 0.18 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.28-3.44 (2H, m), 3.84-3.86 (5H, tm), 4.22 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.36 (3H, s), 4.39-4.43 (2H, m), 5.55 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 5.96 (2H, s), 7.30 - 7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.40 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz).

Ejemplo 552.

Producción de 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilcarbonil)-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona.

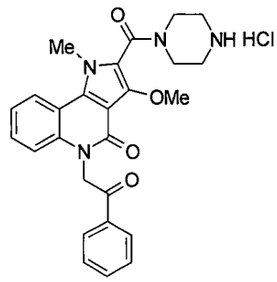


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (279 mg, 60%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (350 mg, 0.90 mmol), 1.4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (154 mg, 1.1 mmol), HOBt (146 mg, 1.1 mmol), WSCD (206 mg, 1.1 mmol) y DMF (10 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.72 - 1.88 (4H, m), 3.64 - 3.77 (2H, m), 3.82 - 3.96 (2H, m), 3.98 - 4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.89 (2H, br. s), 7.01 - 7.10 (1H, m), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.61 - 7.69 (1H, m), 8.06 - 8.14 (2H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 553.

Producción de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato.



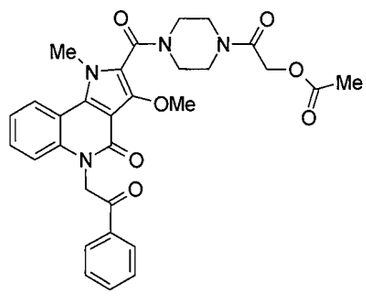
Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (478 mg, 95%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 680 (571 mg, 1.0 mmol), solución 4N de ácido clorhídrico acetato de etilo (11 ml), acetato de etilo (8.0 ml) y metanol (8.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 3.07 - 3.27 (4H, m), 3.65 - 3.78 (2H, m), 3.81- 3.96 (5H, m), 4.05 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.24

- 7.52 (3H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.08 - 8.24 (2H, m), 8.35 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 9.20 (2H, br. s).

Ejemplo 554.

Producción de 2-(4-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazin-1-il)-2-oxoacetato de etilo.

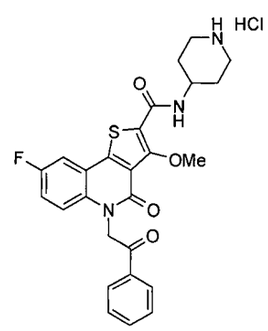


Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (34 mg, 10%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 553 (300 mg, 0.61 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0.081 ml, 0.76 mmol), trietilamina (0.23 ml, 1.7 mmol) y THF (13 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 2.09 (3H, s), 3.43 - 3.79 (8H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.76 - 4.88 (2H, m), 5.98 (2H, s), 7.25 - 7.51 (3H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.13 - 8.22 (2H, m), 8.30 - 8.38 (1H, m).

Ejemplo 555.

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato.

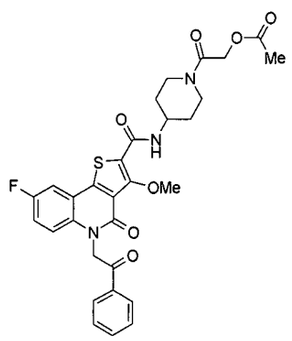


Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (335 mg, 83%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 673 (452 mg, 0.76 mmol), solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (6.0 ml), THF (4.0 ml) y metanol (4.0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.70 - 1.91 (2H, m), 1.95 - 2.12 (2H, m), 2.93 - 3.13 (2H, m), 3.19 - 3.52 (2H, m), 3.95 - 4.22 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.31 - 7.52 (1H, m), 7.53 - 7.71 (3H, m), 7.72 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 8.03 (2H, m), 8.11 - 8.25 (2H, m), 8.63 (2H, amplio. s).

Ejemplo 556.

Producción de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.



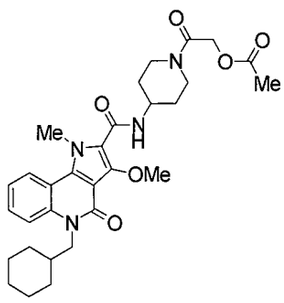
Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (161 mg, 80%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 555 (180 mg, 0.34 mmol), cloruro de acetoxiacetilo (0.046 ml, 0.42 mmol), trietilamina (0.13 ml, 0.93 mmol) y THF (7.5 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 - 1.64 (2H, m), 2.01 - 2.26 (5H, m), 2.89 - 3.05 (1H, m), 3.15 - 3.34 (1H, m), 3.60 - 3.77 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.20 - 4.34 (1H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 4.67 - 4.84 (2H, m), 5.85 (2H, s), 6.95 - 7.04 (1H, m), 7.16 - 7.24 (1H, m), 7.51 - 7.62 (4H, m), 7.64 - 7.74 (1H, m), 8.06 - 8.14 (2H, m).

Ejemplo 557.

Producción de 2-[4-({[5-(ciclohexilmetil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-

4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

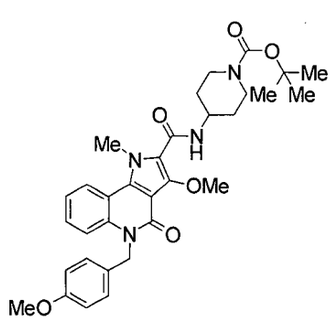


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0.24 mmol), bromometilciclohexano (108 mg, 0.60 mmol), carbonato de potasio (72 mg, 0.60 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a 8°C durante 24 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (34 mg, 16%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.05 - 1.20 (5H, m), 1.35 - 2.00 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (1H, t, *J* = 11,4 Hz), 3.19 (1H, t, *J* = 12.2 Hz), 3.70 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.10 - 4.40 (8H, m), 4.80 (2H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 - 7.62 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8. 32 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Ejemplo 558.

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato.

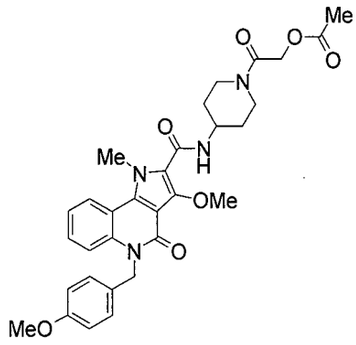


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (6.09 g, 74%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 107 (5.65 g, 14.4 mmol) y 1-boc-4-aminopiperidina (5.77 g, 28.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32 - 1.53 (11H, m), 1.85 (2H, d, J = 10,2 Hz), 2.85 - 3.10 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.95 - 4.05 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.52 (2H, s amplio), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.31 - 7.38 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 559.

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo.

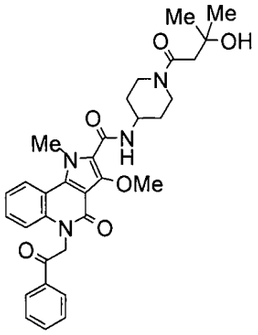


Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del título (360 mg, 73%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 681 (440 mg, 0.87 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.72 - 1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.91 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.20 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.58 - 3.75 (4H, m), 4.00 - 4.20 (5H, m), 4.27 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 2.4 Hz), 5.40 - 5.60 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.1, 2.1 Hz), 7.31 - 7.39 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 560.

Producción de N-[1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.

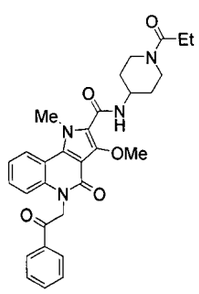


Del mismo modo que en el Ejemplo 518, el compuesto del título (109 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (150 mg, 0.317 mmol) y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (45.0 mg, 0.381 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (6 H, s), 1.33 - 1.63 (2 H, m), 1.79 - 1.97 (2 H, m), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.81 - 2.96 (1 H, m), 3.14 - 3.29 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (4 H, m), 4.02 - 4.16 (1 H, m), 4.22 - 4.36 (4 H, m), 4.89 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.31 (2 H, m), 7.38 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.72 - 7.81 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.3 Hz).

Ejemplo 561.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-propanoilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



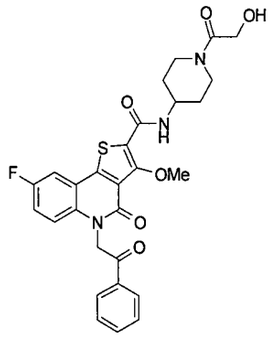
Del mismo modo que en el Ejemplo 123, el compuesto del

título (90,2, 81%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (100 mg, 0.212 mmol) y cloruro de propionilo (20,2 µl, 0.233 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.00 (3 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.31 - 1.61 (2 H, m), 1.77 - 1.96 (2 H, m), 2.34 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.77 - 2.92 (1 H, m), 3.10 - 3.25 (1 H, m), 3.76 - 3.88 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.01 - 4.14 (1 H, m), 4.19 - 4.29 (1 H, m), 4.31 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.26 - 7.31 (2 H, m), 7.33 - 7.52 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.81 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 562.

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



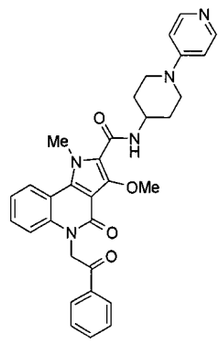
Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (59 mg, 39%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 556 (164 mg, 0.28 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.63 (2H, m), 2.08 - 2.25 (2H, m), 2.97 - 3.26 (2H, m), 3.47 - 3.59 (1H, m), 3.62 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.14 (3H, s), 4.20 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.23-4.34 (1H, m), 4.45 - 4.58 (1H, m), 5.85 (2H, s), 6.94 - 7.04 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.64 - 7.77 (1H, m), 8.04-8.15 (2H, m).

Ejemplo 563.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida.

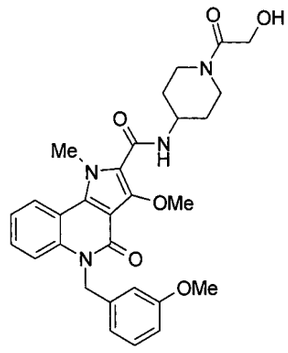


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), 1-piridin-4-ilpiperidin-4-amina, clorhidrato (128 mg, 0.51 mmol) y HOBt (83 mg, 0.61 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregaron WSCD (118 mg, 0.61 mmol) y trietilamina (0.23 ml, 1.6 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. El extracto se combinó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (121 mg, 43%) como un sólido violeta pálido.

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.68 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04-4.17 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.85 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.10 - 8.21 (4H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

Ejemplo 564

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



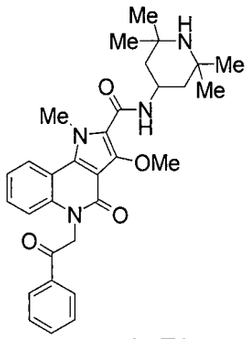
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 672 (110 mg, 0.24 mmol), cloruro de 3-metoxibencilo (150 mg, 0.96mmol), carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 8°C durante 5 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol=10/1) y se volvió a precipitar a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (14 mg, 10%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.65 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 10.2 Hz), 3.19 (1H, t, *J* = 14.3 Hz), 3.60 - 3.30 (4H, m), 4.00 - 4.04 (4H, m), 4.04 - 4.10 (2H, m), 4.30 - 4.36 (4H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.58 (2H, s amplio), 6.69 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8. 34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 565.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(2,2.6.6-tetrametilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

c]quinolin-2-carboxamida

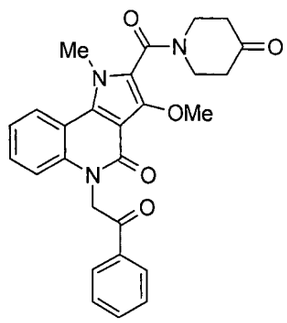


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (410 mg, 76%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.02 mmol) y 4-amino-2,2.6.6-tetrametilpiperidina (320 mg, 2.04 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.86 - 1.24 (14 H, m), 1.78 (2 H, dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz), 3.96 (3 H, s), 4.28 - 4.31 (4 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.29 -7.37 (3 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (2 H, t, *J* = 6.9 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 566:

Producción de 3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-2-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona.



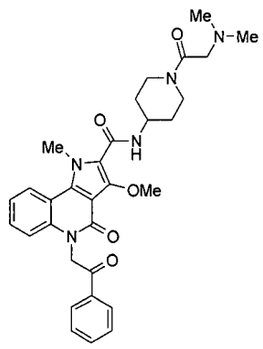
A una solución del compuesto del Ejemplo 552 (285 mg, 0.55 mmol) y ácido clorhídrico 5N (3.0 ml) en THF (6.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó ácido clorhídrico 5N (1.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 hrs y se

concentró bajo presión reducida. El residuo se alcalinizó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con agua, y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (123 mg, 47%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78-1.93 (3H, m), 1.95 - 1.99 (1H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 3.79-3.94 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.07-4.11 (3H, m), 5.90 (2H, s), 7.02 - 7.11 (1H, m), 7.19 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.33 (1H, m), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.61 - 7.70 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.16 - 8.26 (1H, m).

Ejemplo 567.

Producción de N-[1-(N,N-dimetilglycil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



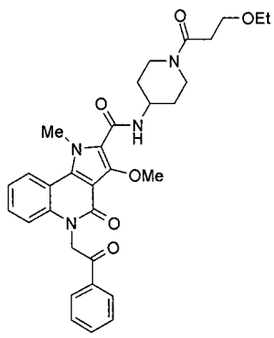
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (125 mg, 57%) se obtuvo como un sólido violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y N,N-dimetilglicina (49 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.64 (2H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.90 - 3.05 (1H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.18 - 4.29 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 - 7.32 (1H, m), 7.37 - 7.36 (1H, m),

7.50 - 7.59 (2H, m), 7.62 -7.73 (2H, m), 8.06 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 568

Producción de N-[1-(3-etoxipropanoil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

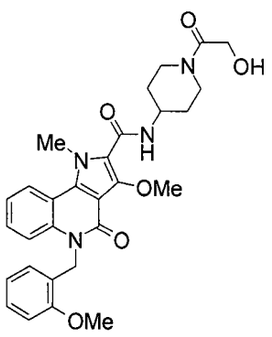


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (159 mg, 70%) se obtuvo como un sólido violeta pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y ácido 3-etoxipropanoico (56 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.09 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.36-1.60 (2H, m), 1.80- 1.96 (2H, m), 2.54 - 2.63 (2H, m), 2.78 - 2.92 (1H, m), 3.13 - 3.26 (1H, m), 3.42 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.81-3.91 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.14 (1H, m), 4.18 - 4.27 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.34 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 569

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

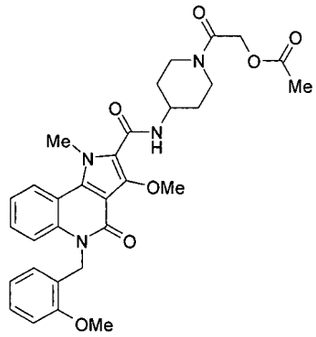


A una solución del compuesto del Ejemplo 570 (40 mg, 0.07 mmol) en THF (1 ml)-metanol (1 ml) se agregó solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (30 mg, 80 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 3.15 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.05 - 4.20 (3H, m), 4.20 - 4.30 (4H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.47 (2H, s), 6.50 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.75 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.21 - 7.31 (3H, m), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 570

Producción de 2-[4-({[3-metoxi-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo



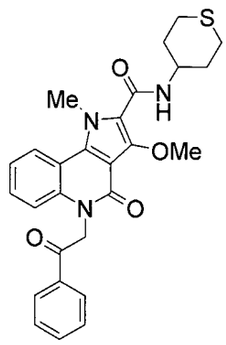
Del mismo modo que en el Ejemplo 557, un sólido amorfo (90 mg) se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo 672 (120 mg, 0.24 mmol), cloruro de 2-metoxibencilo (50% diclorometano solución; 0.1 ml, 0.79 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0.79

mmol). La recristalización a partir de acetato de etilo-diisopropil éter dio el compuesto del título (44 mg, 29 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.70 (2H, m), 2.07-2.28 (5H, m), 3.04(1H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.29 (1H, t, *J* = 11.1 Hz), 3.70 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 3.99 (3H, s), 4.21-4.28 (4H, m), 4.40 - 4,56 (4H, m), 4.78 (2H, s), 5.62 (2H, s amplio), 6.77 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.19 - 7.32 (4H, m), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8. 25 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 571.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



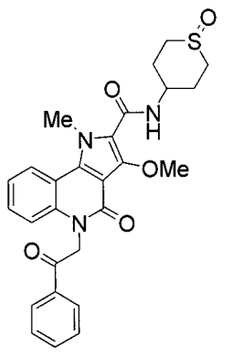
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2.51 g, 90%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (2.22 g, 5.69 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ilamina (1.0 g, 8.53 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.63 - 1.77 (2 H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.66 - 2.78 (4H, m), 3.87 - 3.97 (4H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 7.37 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.18 (2H, m), 8.36 (1 H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 572

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-

c]quinolin-2-carboxamida

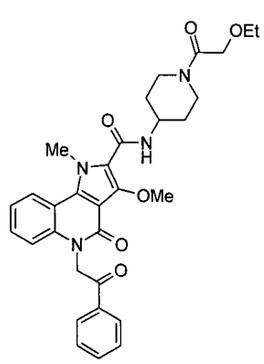


A una solución del compuesto del Ejemplo 571 (200 mg, 0.41 mmol) y mCPBA (70% que contiene agua; 106 mg, 0.43 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se agitó a 0°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (54 mg, 26 %) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.88 (2 H, d, *J* = 12.9 Hz), 2.20 (2H, q, *J* = 12.7 Hz), 2.70 - 3.00 (4H, m), 3.97-4.06 (4H, m), 4.29 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.30 (2 H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.05 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 573

Producción de N-[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

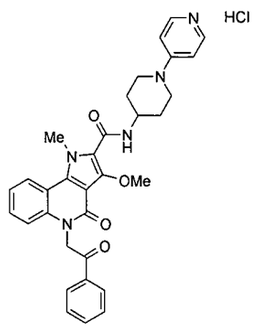


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (134 mg, 61%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y ácido etoxiacético (0.045 ml, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.14 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.35 - 1.64 (2H, m), 1.81- 1.97 (2H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.09 - 3.24 (1H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.73- 3.85 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.25 (4H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 -7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12 -8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 574

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



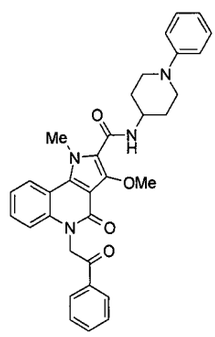
A una solución del compuesto del Ejemplo 563 (250 mg, 0.46 mmol) y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (0.114 ml, 0.46 mmol) en metanol (3.0 ml)-acetato de etilo (3.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (45 mg, 17%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.54 - 1.74 (2H, m), 1.95 - 2.10 (2H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.36 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* =

7.7 Hz), 8.12-8.19 (2H, m), 8.21-8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 13.40 (1H, amplio s).

Ejemplo 575

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.42 mmol), yodobenceno (0.50 ml), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (38 mg, 0.042 mmol), x-phos (40 mg, 0.085 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (102 mg, 1.1 mmol) en ter-butanol (4.0 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 130°C durante 35 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (70 mg, 30%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.67-1.85 (2H, m), 2.09 – 2.25 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.53 - 3.69 (2H, m), 4.06 - 4.25 (4H, m), 4.48 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.82 - 6.92 (1H, m), 6.94 - 7.09 (3H, m), 7.20 - 7.32 (3H, m), 7.35 - 7.36 (1H, m), 7.39 - 7.59 (2H, m), 7.61 - 7.81 (2H, m), 8.03 - 8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 576

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-prolilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato

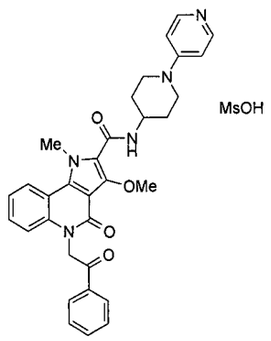
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 1-(ter-butoxicarbonil)prolina (152 mg, 0.71 mmol) y HOBt (96 mg, 0.71 mmol) en DMF (7.5 ml) se agregaron WSCD (136 mg, 0.71 mmol) y trietilamina (0.18 ml, 1.3 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=20/80 - 100/0). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (4.5 ml), se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (4.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (234 mg, 65%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.37 - 1.69 (2H, m), 1.69 - 1.84 (1H, m), 1.84 - 2.05 (4H, m), 2.29 - 2.46 (1H, m), 2.91 - 3.27 (4H, m), 3.75 - 3.91 (1H, m), 3.97 (3H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.06 - 4.29 (2H, m), 4.32 (3H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.48 - 4.67 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.33 (2H, m), 7.34 - 7.54 (1H, m), 7.56 - 7.70 (2H, m), 7.70 - 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, dd, *J* = 11.8, 7.8 Hz), 8.08

- 8.26 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.93 (2H, amplio. s).

Ejemplo 577.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, metansulfonato.

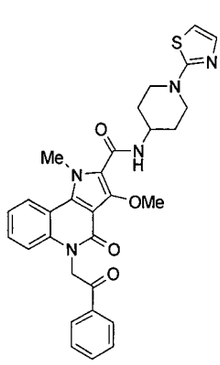


Del mismo modo que en el Ejemplo 574, el compuesto del título (142 mg, 36%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 563 (333 mg, 0.61 mmol), ácido metansulfónico (0.041 ml, 0.64 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.73 (2H, m), 1.96 - 2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.36 - 3.49 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.14 - 4.37 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11 - 8.19 (2H, m), 8.21 - 8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz), 13.22 (1H, amplio. s).

Ejemplo 578

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

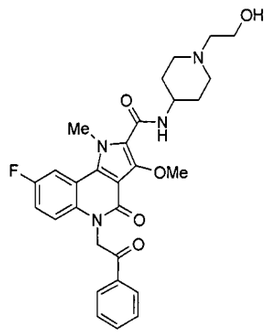


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (152 mg, 53%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), y 1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-amina hidroclorido (124 mg, 0.56 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.79 (2H, m), 1.90 - 2.04 (2H, m), 3.15- 3.28 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.10 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz).

Ejemplo 579

Producción de 8-fluoro-N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



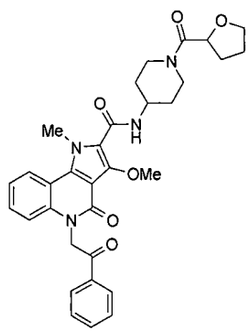
A una solución del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0.57 mmol), carbonato de potasio (629 mg, 4.6 mmol) y trietilamina (0.11 ml, 0.76 mmol) en DMF (13 ml) se agitó a 10°C durante 5 min, y 2-bromoetanol (0.16 ml, 2.3 mmol) se agregó. Luego de agitar a 10°C durante 1.5 hrs, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter

para dar el compuesto del título (205 mg, 51%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.47 - 1.67 (2H, m), 1.75 - 1.89 (2H, m), 2.08 - 2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.49 (2H, q, *J* = 6.1 Hz), 3.74 - 3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28 - 7.30 (1H, m), 7.30 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.05 - 8.23 (3H, m).

Ejemplo 580

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



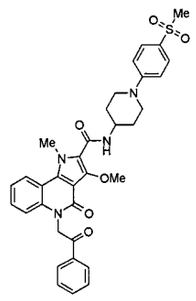
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (41 mg, 17%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (200 mg, 0.42 mmol), y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (0.049 ml, 0.51 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 - 1.63 (2H, m), 1.74 - 1.95 (4H, m), 1.96 - 2.12 (2H, m), 2.78 - 2.97 (1H, m), 3.09 - 3.28 (1H, m), 3.68 - 3.86 (2H, m), 3.88 - 4.02 (4H, m), 4.03 - 4.27 (2H, m), 4.28 - 4.35 (3H, m), 4.68 (1H, dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz), 5.97 (2H, s), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.89 - 8.03 (1H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 581

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[4-

(metilsulfonil)fenil]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

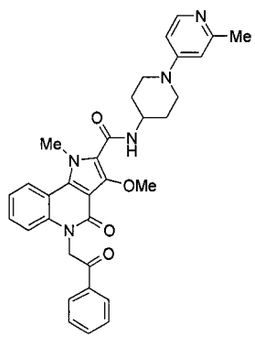


Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (28 mg, 8.0%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (260 mg, 0.55 mmol), y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (259 mg, 1.1 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.54 - 1.72 (2H, m), 1.88 - 2.04 (2H, m), 3.05 - 3.20 (5H, m), 3.85 - 3.99 (5H, m), 4.04 - 4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.06 - 7.17 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.71 (4H, m), 7.72 - 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.14 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz).

Ejemplo 582.

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida.



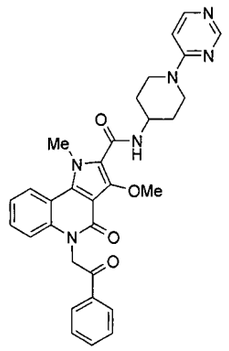
Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 14%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (300 mg, 0.64 mmol), y 4-bromo-2-metilpiridina (0.15 ml, 1.3 mmol).

1200

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 - 1.68 (2H, m), 1.84 - 1.98 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.95 - 3.14 (2H, m), 3.80 - 3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02 - 4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.62-6.70 (1H, m), 6.71 - 6.75 (1H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.67 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.92 - 8.06 (2H, m), 8.12 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 583.

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.42 mmol), 4-cloropirimidina (58 mg, 0.51 mmol) y trietilamina (0.12 ml, 0.85 mmol) en 2-propanol (4.0 ml) se calentó a reflujo durante 23 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con una mezcla de solvente de acetato de etilo-metanol. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/metanol=0/100 - 5/95) y se recristalizó a partir de THF para dar el compuesto del título (97 mg, 42%) como un sólido blanco.

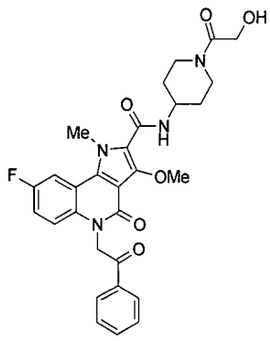
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.65 (2H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 3.10 - 3.24 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08 - 4.23 (1H,

1201

m), 4.25 - 4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.88 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.1 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.49 (1H, s).

Ejemplo 584

Producción de 8-fluoro-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

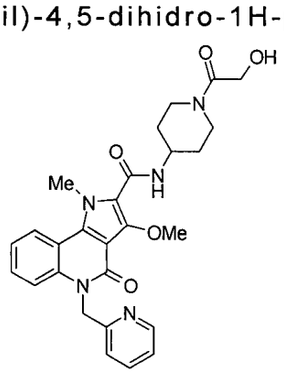


Del mismo modo que en el Ejemplo 511, el compuesto del título (103 mg, 38%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 676 (293 mg, 0.50 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36-1.63 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.84 - 2.99 (1H, m), 3.06-3,20 (1H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.15 (3H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.52 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.97 (2H, s), 7.30 - 7.30 (1H, m), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.07 -8.21 (3H, m).

Ejemplo 585

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una suspensión del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite; 79 mg, 1.98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 2-Clorometilpiridina clorhidrato (238 mg, 1.46 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 6°C durante 16 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo) para dar 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg).

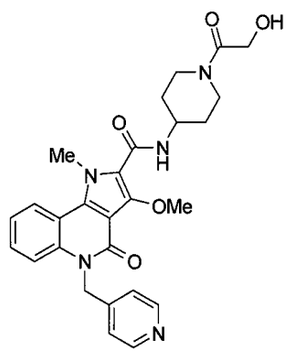
A una solución de 2-[4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) en THF (2 ml)-metanol (2 ml) se agregó solución 2N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. La recristalización a partir de acetato de etilo-diisopropil éter dio el compuesto del título (25 mg, 45%) como cristales beige.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11.4 Hz), 2.93 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.15 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.67 (1H, d, J = 1 3.8 Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.52 (1H,

t, J = 5.4 Hz), 5.66 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.71 (1H, td, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 - 8.51 (1H, m).

Ejemplo 586

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

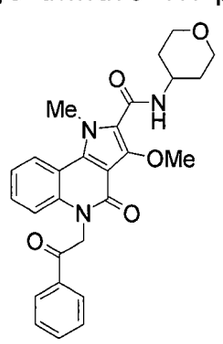


Del mismo modo que en el Ejemplo 585, el compuesto del título (14 mg, 5%) se obtuvo como cristales beige a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol) y 4-clorometilpiridina clorhidrato (130 mg, 0.80 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.4 Hz), 3.14 (1H, t, J = 14.2 Hz), 3.60 - 3.75 (1H, m), 4.10 - 4.29 (10H, m), 4.45 - 4.60 (1H, amplio), 5.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (2H, d, J = 4.8 Hz).

Ejemplo 587

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

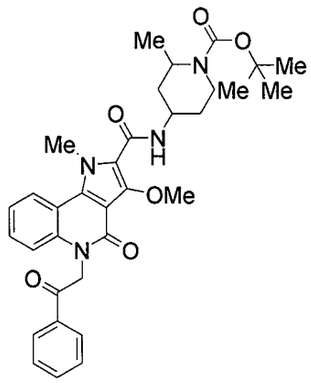


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (204 mg, 84%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (62 mg, 0.61 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59 (2H, q, *J* = 10.0 Hz), 1.84 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.86 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.10 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.39 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1Hz).

Ejemplo 588

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato



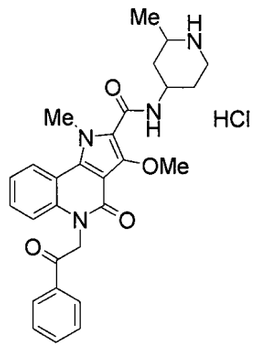
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (220 mg, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y 1-boc-4-amino-2-metilpiperidina (131 mg, 0.61 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.24 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.41 (9H, s), 1.65 - 1.95 (4H, m), 3.13 (1H, t, *J* = 10.7 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.02 (3H, s), 4.10 - 4.20 (2H, m), 4.35 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 6.6

Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 589

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato

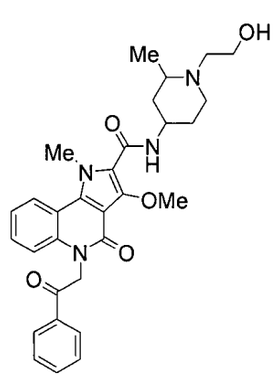


Del mismo modo que en el Ejemplo 61, el compuesto del título (163 mg, 100%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 588 (200 mg, 0.34 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.45 - 1.90 (3H, m), 2.08 (2H, t, *J* = 14.1 Hz), 3.04 (1H, t, *J* = 11.9 Hz), 3.96 (3H, s), 4.04-4.14 (1H, m), 4.28 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29 -7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.50 - 8.90 (2H, amplio).

Ejemplo 590

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

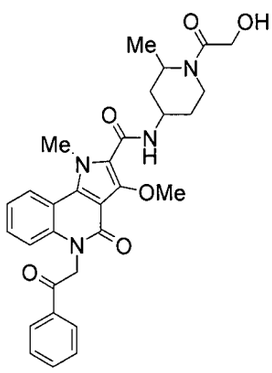


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (25 mg, 36%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (70 mg, 0.13 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.23 (1H, q, *J* = 11.6 Hz), 1.40 - 1.60 (1H, m), 1.85 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 2.21-2.32 (3H, m), 2.74 - 2.83 (1H, m), 2.96 (1H, t, *J* = 12.3 Hz), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.70 - 3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 - 4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.35 (2H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 - 7.84 (2H, m), 8.17 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 591

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



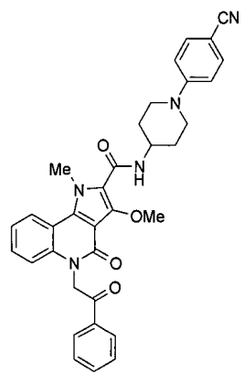
Del mismo modo que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (35 mg, 40%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 589 (80 mg, 0.15 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.28 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.70 - 1.95 (4H, m), 3.10 - 3.25 (1H, m), 4.03-4.15 (7H, m), 4.30 - 4.34 (4H, m), 4.50 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

Ejemplo 592

Producción de N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-

4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

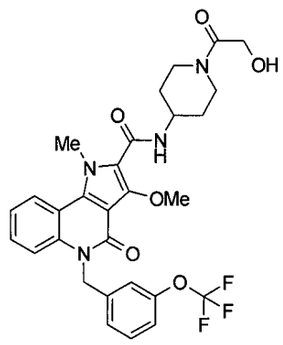


A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.64 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (115 mg, 0.95 mmol) y carbonato de potasio (176 mg, 1.3 mmol) en N-metilpirrolidona (3.0 ml) se agitó a 120°C durante 16.5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (73 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.70 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 3.02-3.20 (2H, m), 3.81-4.00 (5H, m), 4.03-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.98 - 7.12 (2H, m), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.53 - 7.69 (4H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 593

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (70 mg) se obtuvo como un sólido amofo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (500 mg, 1.10 mmol) y 3-trifluorometoxibenzoil bromuro (1.0 g, 3.92 mmol).

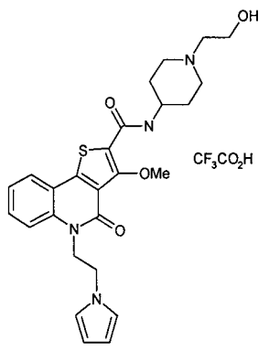
A una solución de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (70 mg) y carbonato de potasio (77 mg, 0.55 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (23 mg, 4%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.93 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.15 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.68 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.53 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.50-5.70 (2H, amplio), 7.16 - 7.33 (4H, m), 7.31 - 7.37 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.1

Hz).

Ejemplo 594

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, trifluoroacetato



A una solución 0.2M de DMF del compuesto del Ejemplo 667 (500 µl, 100 µmol) se agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y una solución 0.3M de DMF (500 µl, 150 µmol) de 1-(2-bromoetil)-1H-pirrol se agregó gota a gota a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a 40°C hasta la mañana siguiente. Se agregaron acetato de etilo (3 ml) y agua (2 ml) a lo anterior, y la mezcla se extrajo y la fase orgánica se separó. Se evaporó el acetato de etilo bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (500 µl), se purificó (tipo ácido trifluoroacético) por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

rendimiento: 6.9 mg

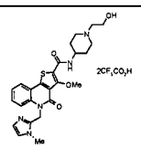
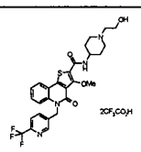
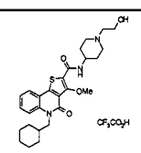
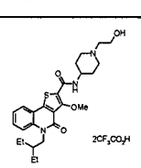
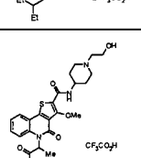
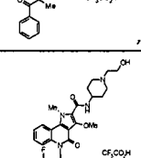
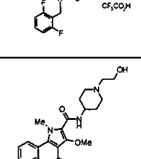
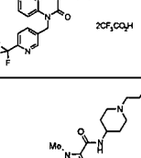
análisis de LC-EM: pureza 84%

EM(ESI+): 495(M+H)

Ejemplo 595 - Ejemplo 602

Del mismo modo que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 667 o Ejemplo 683 y el haluro correspondiente.

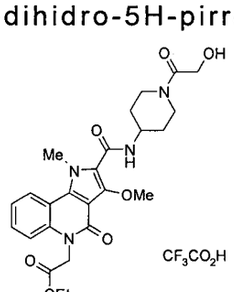
Tabla 1

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
595		8.6	100	496
596		2.3	89	561
597		4.7	100	498
598		2.1	100	486
599		7.3	100	534
600		1.3	81	525
601		3.1	97	558
602		4.3	100	547

E

F

metoxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]quinolin-5-il)acetato



(211

A una solución 0.2 M de DMF del compuesto del Ejemplo 672 (500 µl, 100 µmol) se agregó carbonato de sodio (1 mmol, 138 mg), y una solución 2M de DMF (500 µl, 1 mmol) de etil bromoacetato se agregó gota a gota a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta la mañana siguiente. Luego de la compleción de la reacción, DMF se evaporó usando un concentrador al vacío centrífugo con aplicación de calor a 60°C. Se agregó acetonitrilo-DEMO (1:1, 500 µl) al residuo, y se eliminó por filtración el material insoluble. El filtrado se purificó (tipo carbonato de amonio) por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

rendimiento: 2.9 mg

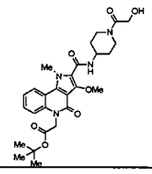
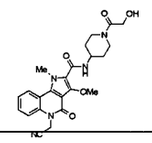
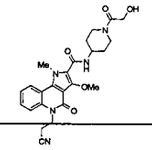
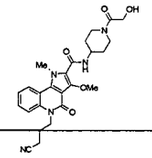
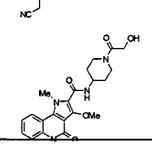
Análisis por LC-EM: pureza 97%

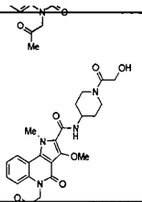
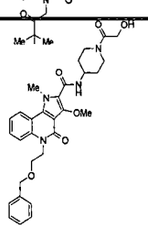
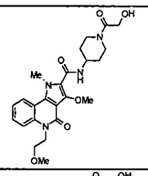
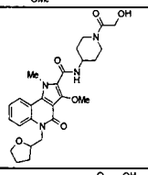
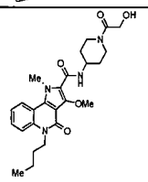
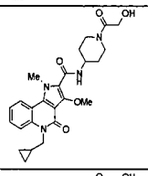
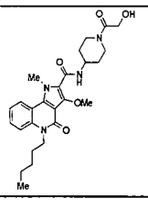
EM(ESI+): 499(M+H)

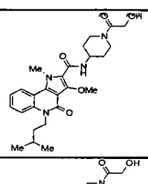
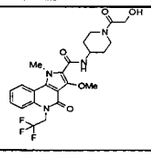
Ejemplo 604 - Ejemplo 618

Del mismo modo que en el Ejemplo 594, los compuestos que se muestran en la Tabla 2 se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo 672 y el haluro correspondiente.

Tabla 2

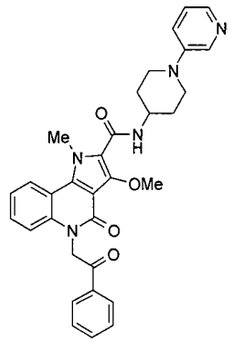
Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
604		7.3	100	499
605		8.4	100	527
606		6.2	71	452
607		16.9	100	466
608		13.2	100	480
609		10.7	100	469

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
610		11.7	100	511
611		17.3	100	547
612		1.6	100	471
613		11	100	497
614		7.7	100	469
615		5.3	100	467
616		12	100	483

Ejemplo No.	estructura	rendimiento (mg)	pureza (%)	EM (ESI+)
617		6.6	100	483
618		8.2	100	495

Ejemplo 619

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-3-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

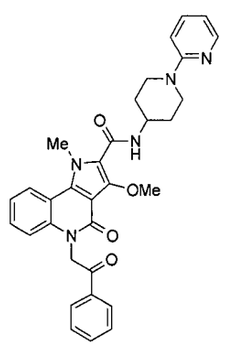


Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (19 mg, 5.4%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (300 mg, 0.64 mmol), y 3-bromopiridina (0.50 ml, 5.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.81 (2H, m), 1.89 - 2.04 (2H, m), 2.90 - 3.04 (2H, m), 3.64 - 3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.00 - 4.13 (1H, m), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.27 - 7.31 (3H, m), 7.32 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.30 - 8.43 (2H, m).

Ejemplo 620

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



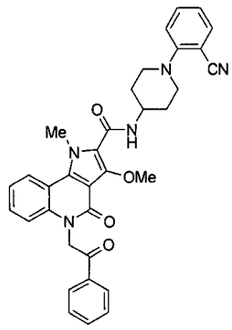
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (284 mg, 0.60 mmol), 2-yodopiridina (0.13 ml, 1.2 mmol) y carbonato de potasio

(208 mg, 1.5 mmol) en DMF (3.0 ml) se agitó a 9°C durante 5.5 hrs. Se agregaron 2-Bromopiridina (0.23 ml, 2.5 mmol) y trietilamina (0.49 ml, 3.5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo irradiación con microondas a 165°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (38 mg, 12%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.45 - 1.65 (2H, m), 1.86 - 2.00 (2H, m), 2.99 - 3.14 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.14 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd, *J* = 6.8, 5.1 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.26 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.57 (2H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08-8.21 (3H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 621

Producción de N-[1-(2-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



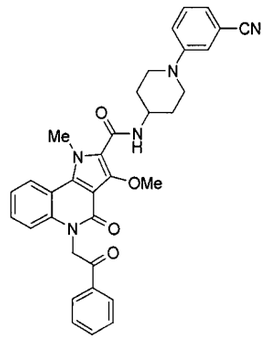
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (0.50 ml, 4.6 mmol) y trietilamina (0.50 ml, 3.6 mmol) en DMF (3,5 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 13°C durante 30 min. Se agregaron 2-Bromobenzonitrilo (143 mg, 1.2 mmol) y carbonato de potasio

(208 mg, 1.5 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó bajo irradiación en microondas a 165°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (74 mg, 22%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.72 - 1.89 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.94 - 3.08 (2H, m), 3.43 - 3.54 (2H, m), 3.95 - 4.14 (4H, m), 4.32 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.05 - 7.13 (1H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.56 - 7.81 (5H, m), 8.06 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.14-8.23 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 622

Producción de N-[1-(3-cianofenil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



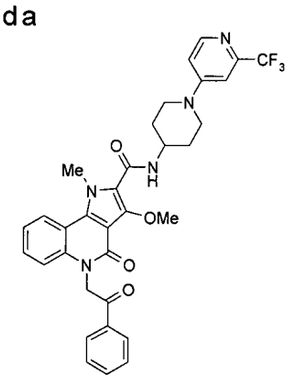
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), 3-bromobenzonitrilo (143 mg, 1.2 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (54 mg, 0.059 mmol), x-phos (56 mg, 0.12 mmol), *terc*-butóxido de sodio (142 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.082 ml, 0.59 mmol) en 2-butanona (4.0 ml) se agitó bajo irradiación en microondas a 130°C durante 40 min.

La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (25 mg, 7.3%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58-1.74 (2H, m), 1.88 - 2.01 (2H, m), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.71- 3.83 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00 - 4.12 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.32 (5H, m), 7.34 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 623

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



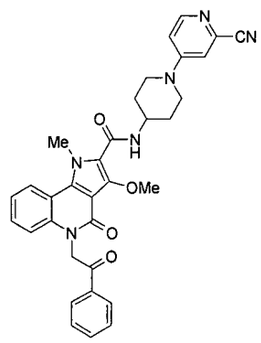
A una solución del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.082 ml, 0.59 mmol) en DMF (3.0 ml) se calentó hasta 80°C, se agregó 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0.59 mmol), y la mezcla se agitó a 10°C durante 23 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (126 mg, 35%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.70 (2H, m), 1.89 - 2.02 (2H, m), 3.11-3,25 (2H, m), 3.90 - 4.07 (5H, m), 4.10 - 4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.08 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.67 (2H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.13-8.21 (2H, m), 8.27 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 624

Producción de N-[1-(2-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



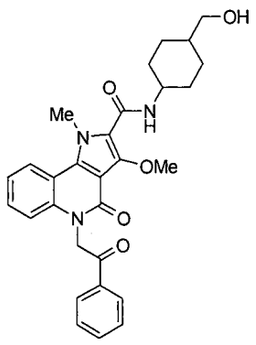
Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (70 mg, 21%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-yodopiridin-2-carbonitrilo (136 mg, 0.59 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.69 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.90 - 4.05 (5H, m), 4.08 - 4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.55 (2H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71

- 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.11-8.27 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 625

Producción de N-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

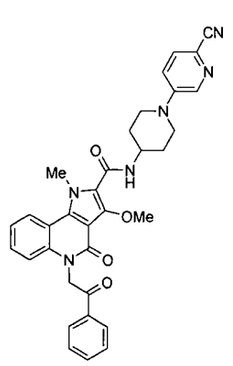


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (165 mg, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), y (4-aminociclohexil)metanol (130 mg, 1.0 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.92 - 1.10 (2H, m), 1.21-1.43 (3H, m), 1.72 - 1.86 (2H, m), 1.89 - 2.02 (2H, m), 3.24 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.66- 3.83 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.42 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.32 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.85 (2H, m), 8.10 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 626

Producción de N-[1-(6-cianopiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

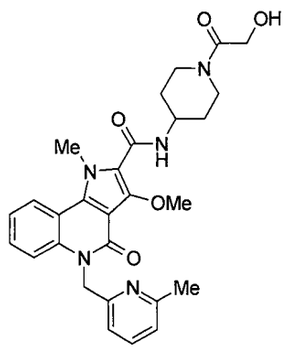


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (52 mg, 15%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (119 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.56-1.74 (2H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.91-4.04 (5H, m), 4.06-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.52 (4H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.46 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

Ejemplo 627

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (80 mg) se obtuvo como sólido amorfo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), 2-(clorometil)-6-metilpiridina clorhidrato (940 mg, 5.28 mmol) y carbonato de cesio (2,18 g, 6.60 mmol).

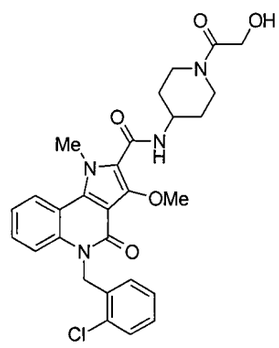
A una solución de 2-{4-[({3-metoxi-1-metil-5-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il}carbonil)amino]piperidin-1-il}-2-oxoacetato de etilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0.71 mmol) en THF (2 ml)-metanol

(1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (37 mg, 11%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.93 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.14 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.99-4.29 (10H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.37 - 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 628

Producción de 5-(2-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg) se obtuvo como un sólido amorfo sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), cloruro de 2-clorobencilo (1.06 g, 6.60 mmol) y carbonato de cesio (2.18 g, 6.60 mmol).

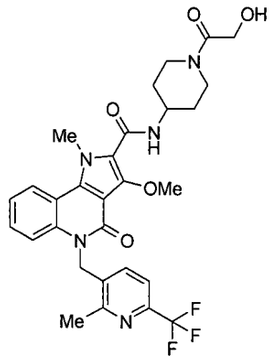
1221

A una solución de 2-[4-({[5-(2-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg) y carbonato de potasio (100 mg, 0.71 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (8 mg, 2%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 12.3 Hz), 2.93 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.15 (1H, t, *J* = 11.6 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.99-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.58 (2H, s), 6.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.14 - 7.20 (2H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 629

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo (50 mg) se obtuvo como un sólido amorfo

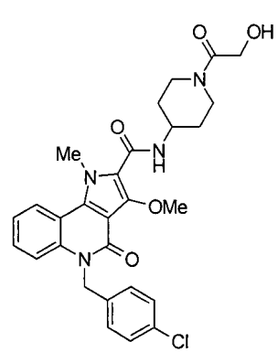
sin color a partir del compuesto del Ejemplo 672 (300 mg, 0.66 mmol), 3-clorometil-2-metil-6-trifluorometilpiridina (980 mg, 4.68 mmol) y carbonato de cesio (1.09 g, 3.30 mmol).

A una solución de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-5-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo (50 mg) y carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (19 mg, 5%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 2.77 (3H, s), 2.92 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.14 (1H, t, *J* = 11,4 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.98 (3H, s), 4.00 - 4.33 (7H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.62 (2H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.29 -7.36 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 6.9 Hz).

Ejemplo 630

Producción de 5-(4-clorobencil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 570, 2-[4-({[5-(4-

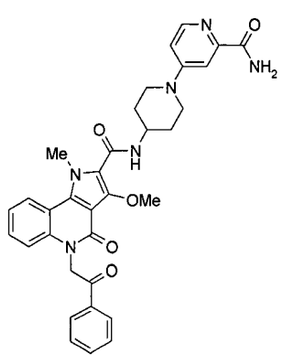
clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 672 (200 mg, 0.44 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (708 mg, 4.40 mmol) y carbonato de cesio (572 g, 1.76 mmol).

A una solución de 2-[4-({[5-(4-clorobencil)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (60 mg) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol) en THF (2 ml)-metanol (1 ml)-agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (7 mg, 2%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 10.8 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.15 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.01-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s amplio), 7.20 - 7.39 (7H, m), 7.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 631

Producción de N-[1-(2-carbamoilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

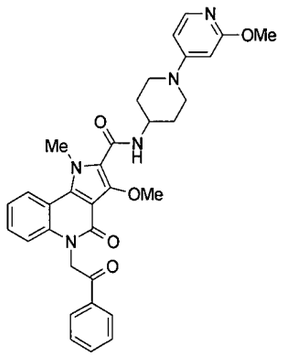


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (58 mg, 17%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-bromopiridin-2-carboxamida (119 mg, 0.59 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.72 (2H, m), 1.88 - 2.05 (2H, m), 3.07 - 3.24 (2H, m), 3.86-4.03 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.93 - 7.08 (1H, m), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.54 (3H, m), 7.56 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.91-8.04 (2H, m), 8.10 - 8.25 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 632

Producción de 3-metoxi-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

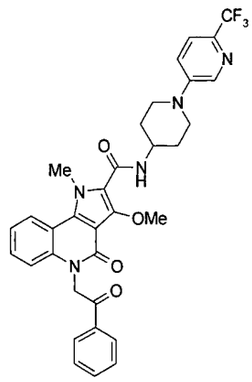


Del mismo modo que en el Ejemplo 575, el compuesto del título (51 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-bromo-2-metoxipiridina (122 mg, 0.65 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.49-1.70 (2H, m), 1.85 - 2.00 (2H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.73- 3.88 (5H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.15 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz), 7.26 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.84 (2H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.09 - 8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 633

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

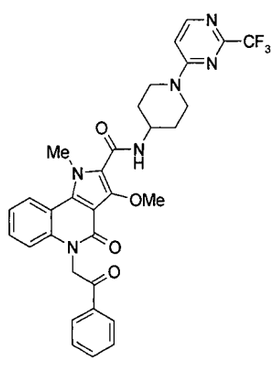


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (51 mg, 14%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (147 mg, 0.65 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.59-1.77 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 3.07 - 3.20 (2H, m), 3.86-4.00 (5H, m), 4.05 - 4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (2H, m), 7.58 - 7.67 (3H, m), 7.72 - 7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.13-8.20 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 8.46 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

Ejemplo 634

Producción de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



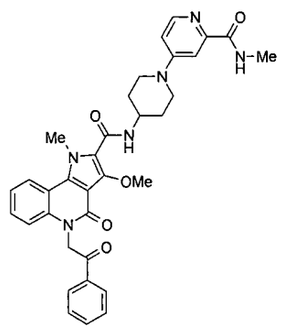
Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del

título (210 mg, 58%) se obtuvo como un sólido rojo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), y 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (129 mg, 0.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48-1.69 (2H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 3.17 - 3.30 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10 - 4.52 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.12 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.26- 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.27-8.45 (2H, m).

Ejemplo 635

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-{1-[2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]piperidin-4-il}-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



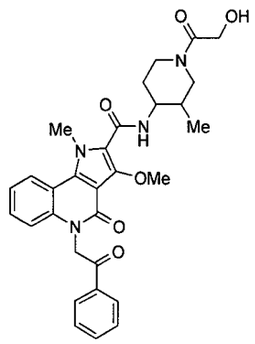
A una solución de ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (200 mg, 1.3 mmol), metilamina, clorhidrato (103 mg, 1.5 mmol), HOBt (205 mg, 1.5 mmol) y trietilamina (0.42 ml, 3.0 mmol) en DMF (3.0 ml) se agregó WSCD (292 mg, 1.5 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de gel de aminosílice, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (3.0 ml), se agregaron el compuesto del Ejemplo 77 (300 mg, 0.59 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1.5 mmol) y trietilamina

(0.082 ml, 0.59 mmol), y la mezcla se agitó a 10°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con una mezcla de solvente de acetato de etilo-THF. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=40/60 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (40 mg, 11%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.52-1.72 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.79 (3H, d, *J* = 4.9 Hz), 3.09 - 3.22 (2H, m), 3.88 - 4.02 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.01 (1H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.33 - 7.52 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.70 - 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.24 (3H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.53-8.70 (1H, m).

Ejemplo 636

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)-3-metilpiperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



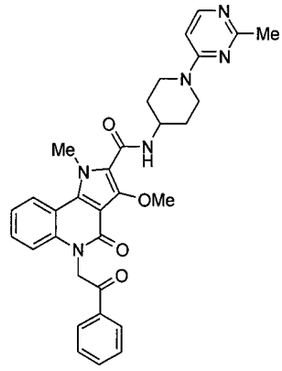
Del mismo modo que en el Ejemplo 130, el compuesto del título (21 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 678 (83 mg, 0.17 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.82-1.02 (3H, m), 1.55 -

2.40 (3H, m), 3.14 - 3.77 (4H, m), 3.93-4.05 (3H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.20 - 4.41 (4H, m), 4.45 – 4.57 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.80 (1H, m), 7.85 - 8.05 (1H, m), 8.10 - 8.24 (2H, m), 8.38 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz).

Ejemplo 637

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

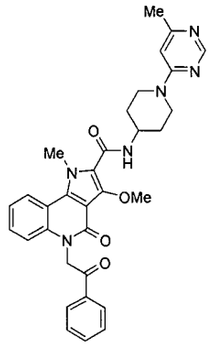


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (130 mg, 59%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y 4-cloro-2-metilpirimidina (61 mg, 0.47 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.62 (2H, m), 1.85 - 2.01 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06-3.23 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.06-4.23 (1H, m), 4.24-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.68 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 -7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.13-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 638

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-[1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

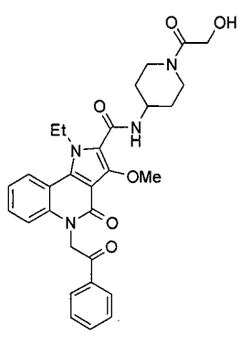


Del mismo modo que en el Ejemplo 623, el compuesto del título (137 mg, 62%) se obtuvo como un sólido marrón pálido a partir del compuesto del Ejemplo 77 (200 mg, 0.39 mmol), y 4-cloro-6-metilpirimidina (61 mg, 0.47 mmol).

^{1}H-RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.44-1.64 (2H, m), 1.85 - 2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.05 - 3.23 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.07-4.23 (1H, m), 4.24 - 4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32-8.45 (2H, m).

Ejemplo 639

Producción de 1-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



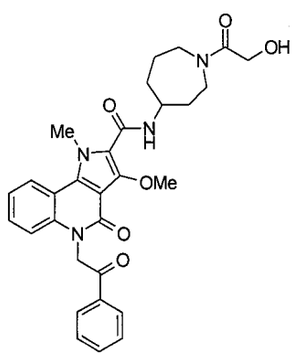
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (42 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 120 (140 mg, 0.35 mmol), y 2-

(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (81 mg, 0.42 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.39-1.61 (5H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.84 - 3.01 (1H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.14 (3H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.82 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.59 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.12-8.25 (3H, m).

Ejemplo 640

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



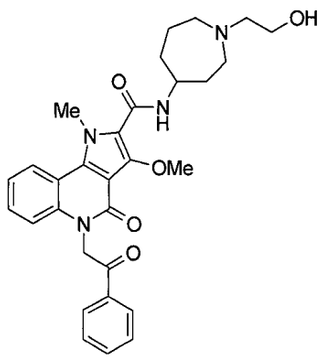
Una solución mixta del compuesto del Ejemplo de Referencia 123 (220 mg, 0.70 mmol) y solución 8N de hidróxido de sodio (0.36 ml) en etanol (3.0 ml)-agua (3.0 ml) se agitó durante 30 min enfrió con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, se agitó durante 10 min enfrió con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2.0 ml), y se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol), HOBt (90 mg, 0.67 mol) y trietilamina (0.22 ml, 1.6 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó WSC (128 mg, 0.67 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 62 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=80/20 - 100/0) y se recristalizó a partir de THF-dietil éter para dar el compuesto del título (122 mg, 44%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.92 (5H, m), 1.93 - 2.11 (1H, m), 3.25 - 3.45 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.63- 3.80 (1H, m), 3.92 - 4.06 (4H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.25 - 4.36 (3H, m), 4.43 (1H, t, *J* = 4.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.24 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.67 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo 641

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)azepan-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



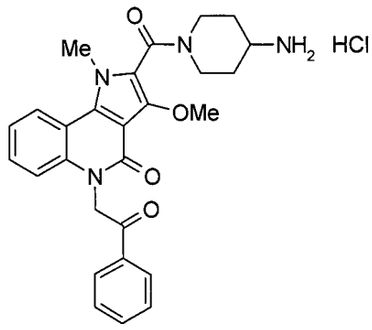
A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 122 (157 mg, 0.73 mmol) y carbonato de potasio (607 mg, 4.4 mmol) en DMF (6.0 ml) se agitó a 10°C durante 5 min, 2-bromoetanol (0.16 ml, 2.2 mmol) se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agregó salmuera, y la mezcla

se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 5/95). El residuo se disolvió en acetato de etilo (2.0 ml), y solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (2.0 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (200 mg, 0.51 mmol) y trietilamina (0.27 ml, 1.9 mmol) en DMF (5.0 ml) se agregó DMT-MM (167 mg, 0.61 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=50/50 - 100/0) y se recristalizó a partir de etanol-hexano para dar el compuesto del título (75 mg, 28%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.49 - 2.01 (6H, m), 2.53 - 2.84 (6H, m), 3.44 - 3.56 (2H, m), 3.90 - 4.03 (3H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 642

Producción de 2-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-3-metoxi-1-metil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1.5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-ona, clorhidrato

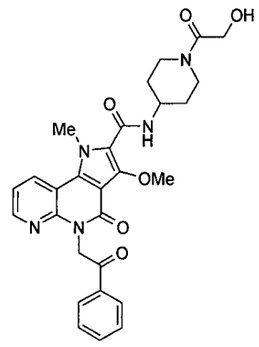


Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (119 mg, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 679 (170 mg, 0.30 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.36-1.73 (2H, m), 1.84 - 2.15 (2H, m), 2.83 - 3.04 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.77 - 3.95 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.45 - 4.68 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.24 - 7.52 (3H, m), 7.58 - 7.70 (2H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m), 8.00 (3H, br. s), 8.13 -8.23 (2H, m), 8.33 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz).

Ejemplo 643

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1,8]naftiridin-2-carboxamida



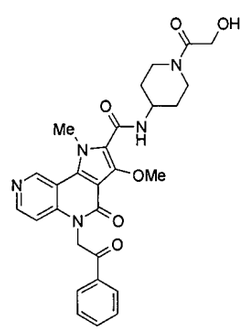
Del mismo modo que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (141 mg, 69%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 131 (150 mg, 0.38 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.32-1.65 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.81-3.01 (1H, m), 3.04 - 3.22 (1H, m), 3.63 - 3.74 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04-4.16 (3H, m), 4.17- 4.28 (1H, m), 4.32

(3H, s), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz), 7.54 - 7.68 (2H, m), 7.69 - 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.08-8.22 (2H, m), 8.44 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz), 8.73 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz).

Ejemplo 644

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxamida

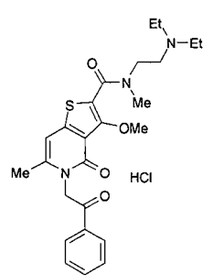


Del mismo modo que en el Ejemplo 141, el compuesto del título (97 mg, 48%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 139 (150 mg, 0.38 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.34 -1.63 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.83 - 3.01 (1H, m), 3.05 - 3.22 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.01-4.17 (3H, m), 4.17- 4.28 (1H, m), 4.35 (3H, s), 4.50 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.95 (2H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.71 - 7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.10 - 8.22 (2H, m), 8.48 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 9.51 (1H, s).

Ejemplo 645

Producción de N-[2-(dietilamino)etil]-3-etoxi-N,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida, clorhidrato

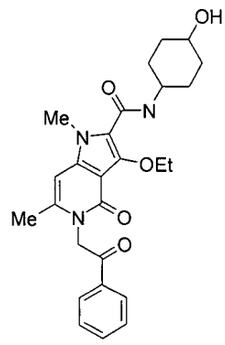


A una solución del compuesto del Ejemplo 146 (150 mg, 0.310 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (93.0 µl, 0.372 mmol). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y etanol (5 ml). Hexano (10 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (90.0 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.10 – 1.35 (9H, m), 2.30 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.00 - 3.40 (6H, m), 3.79 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.08 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.67 (2H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 7.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 10.03 (1H, s).

Ejemplo 646

Producción de 3-etoxi-N-(4-hidroxiciclohexil)-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



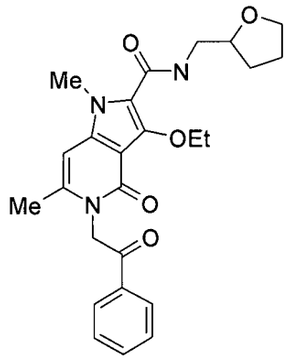
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (106 mg, 60%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (140 mg, 0.380 mmol) y 4-aminociclohexanol (53 mg, 0.456 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19-1.35 (7 H, m), 1.86 (4 H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.27 (3 H, s), 3.45 (1 H, s amplio), 3.71 (1 H, s amplio), 3.86 (3 H, s), 4.33 (2 H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.56 (1 H, d, *J* =

4.3 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.38 - 7.67 (3 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 8.10 (2 H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo 647

Producción de 3-etoxi-1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

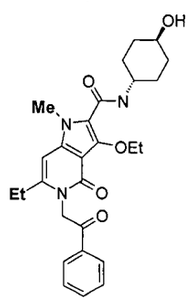


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (114 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (140 mg, 0.380 mmol) y 2-tetrahidrofurfurilamina (47 µl, 0.456 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.29 (3 H, t, J = 6.8 Hz), 1.48-1.62 (1 H, m), 1.78-1.99 (3 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.41-3.52 (1 H, m), 3.60 - 3.71 (1 H, m), 3.75- 3.84 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.91-4.02 (2 H, m), 4.35 (2 H, t, J = 7.0 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J = 7.3 Hz), 7.73 (1 H, m), 7.88 (1 H, s amplio), 8.11 (2 H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo 648

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

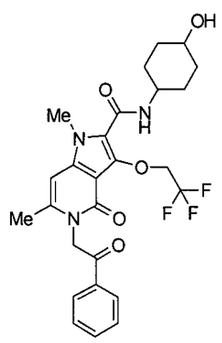
1237

título (76 mg, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 42 (77 mg, 0.20 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (28 mg, 0.24 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.22 - 1.36 (7 H, m), 1.75 - 1.96 (4 H, m), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.44 (1 H, s amplio.), 3.71 (1 H, s amplio.), 3.89 (3 H, s), 4.32 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.57 (1 H, d, *J* =4.2 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.51 - 7.66 (3 H, m), 7.67 - 7.78 (1 H, m), 8.11 (2 H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 649

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c][1.6]naftiridin-2-carboxamida



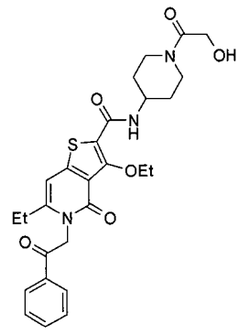
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (132 mg, 54%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (200 mg, 0.47 mmol) y 4-aminociclohexanol (82 mg, 0.71 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 (4H, t, *J* = 9.6 Hz), 1.80 - 1.90 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.30 - 3.45 (1H, amplio), 3.60 - 3.80 (1H, amplio), 3.83 (3H, s), 4.57 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 5.06 (2H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.74 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.09 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 650

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-4-

oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia 7, ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (700 mg, 83%) se obtuvo como un polvo violeta a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 170 (900 mg, 2.25 mmol). *terc*-butil 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (125 mg, 15%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido ácido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (550 mg, 1.4 mmol) y 4-amino-1-boc-piperidina (361 mg, 1.8 mmol). 3-Etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (94 mg, 85%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del así obtenido *terc*-butil 4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato (125 mg, 0.22 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 126. 2-[4-({[3-Etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (80 mg, 78%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del así obtenido 3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (90 mg, 0.18 mmol) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 127.

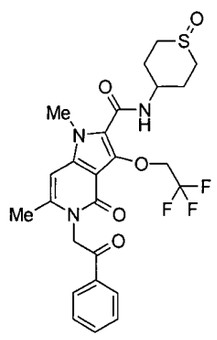
1239

Una solución mixta de 2-[4-({[3-etoxi-6-etil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo (90 mg, 0.18 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0.28 mmol) en THF (8 ml)-metanol (2 ml)-agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hrs. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (64 mg, 69%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.35 - 1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.60 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.84 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 3.10 (1H, t, *J* = 14.0 Hz), 3.66 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.00 - 4.09 (3H, m), 4.28 (3H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.50 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.66 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.60 - 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.10 - 8.13 (2H, m).

Ejemplo 651

Producción de 1.6-dimetil-N-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



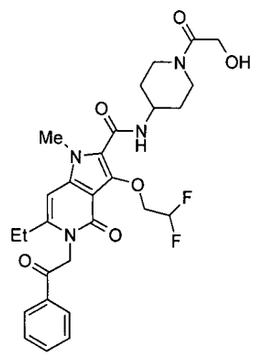
Del mismo modo que en el Ejemplo 571, 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (200 mg, 0.47 mmol). El Compuesto del título (131 mg, 51%) se obtuvo como cristales blancos a partir del así obtenido 1.6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida (150 mg) por aplicación de un método similar al del Ejemplo 571.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.60 - 1.75 (1H, m), 1.83 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.06 – 2.29 (5H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 2.93 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.81 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.90 - 4.10 (1H, m), 5.00-5.13 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.61 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 652

Producción de 3-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



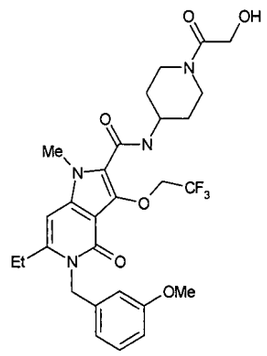
Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título (340 mg, 84%) se obtuvo as un sólido amorfo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 171 (300 mg, 0.72 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.20 - 1.50 (2H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 9.9 Hz), 2.59 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.83 (1H, t, *J* = 12,2 Hz), 3.09 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.95 - 4.20 (3H, m), 4.26 (1H, d, *J* =

11.7 Hz), 4.51 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.67 (2H, td, *J* = 16.1, 3.0 Hz), 5.23 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.33 (1H,tt, *J* = 54.2, 3.0 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.73 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.10 - 8.12 (2H, m).

Ejemplo 653

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(3-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



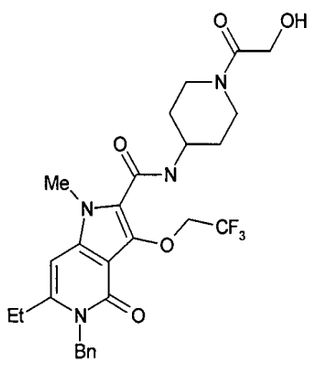
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 143 (200 mg, 0.456 mmol), 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol, clorhidrato (115 mg, 0.593 mmol), HOBt (92.4 mg, 0.684 mmol), WSCD (131 mg, 0.684 mmol), trietilamina (0.126 ml, 0.912 mmol) y DMF (4.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo). La recristalización del sólido obtenido a partir de acetato de etilo dio el compuesto del título (162 mg, 61%) como cristales blancos.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.01 - 3.18 (1 H, m), 3.64 - 3.74 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.11 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.32 (2 H, s

amplio), 6.49 - 6.64 (3 H, m), 6.81 (1 H, dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 654

Producción de 5-bencil-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

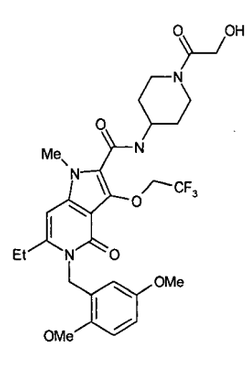


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (182 mg, 75%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 145 (180 mg, 0.441 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25 - 1.48 (2 H, m), 1.83 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.63 - 3.75 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.96 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.10 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.36 (2 H, s amplio), 6.52 (1 H, s), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 7.19 - 7.36 (3 H, m), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 655

Producción de 5-(2.5-dimetoxibencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

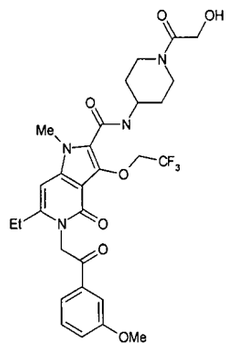


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (86.0 mg, 80%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 147 (82.7 mg, 0.177 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 - 1.48 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.03 - 3.16 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.64 - 3.74 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.3 Hz), 5.08 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.21 (2 H, s amplio), 5.89 (1 H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.56 (1 H, s), 6.79 (1 H, dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz).

Ejemplo 656

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



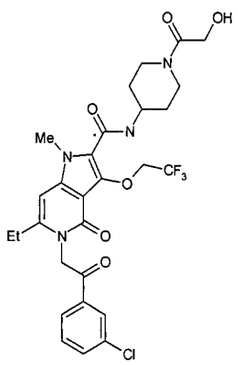
Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (65.1 mg, 29%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 151 (170 mg, 0.364 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.48 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.54 - 2.64 (2 H, m), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 3.62 - 3.74 (1 H, m), 3.82 - 3.90 (6 H, m), 3.95 - 4.13 (3 H, m), 4.20 - 4.35 (1 H, m),

4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.05 (2 H, q, *J* = 9.3 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.26 - 7.35 (1 H, m), 7.36 - 7.62 (3 H, m), 7.69 - 7.76 (1 H, m).

Ejemplo 657

Producción de 5-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

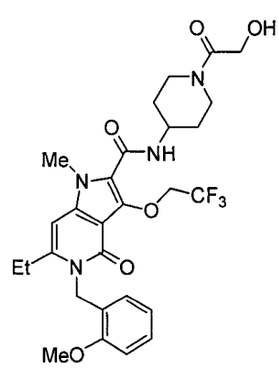


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 64%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 155 (192 mg, 0.408 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.74 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.96 - 4.15 (3 H, m), 4.20 - 4.32 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.05 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.50 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.61 - 7.69 (1 H, m), 7.77 - 7.84(1 H, m), 8.03 - 8.09 (1 H, m), 8.14 (1 H, t, *J* = 1.8 Hz).

Ejemplo 658

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(2-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



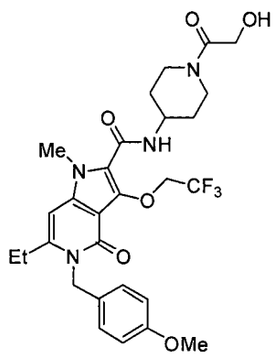
445
1245

Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (120 mg, 86%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 157 (104 mg, 0.237 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 - 1.49 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.77 - 2.91 (1 H, m), 3.00 - 3.19 (1 H, m), 3.56 - 3.77 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.97 - 4.14 (3 H, m), 4.19 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.08 (2 H, q, *J* = 9.2 Hz), 5.23 (2 H, s amplio), 6.32 - 6.40 (1 H, m), 6.56 (1 H, s), 6.76 - 6.85 (1 H, m), 7.01 - 7.09 (1 H, m), 7.17 - 7.28 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 659

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



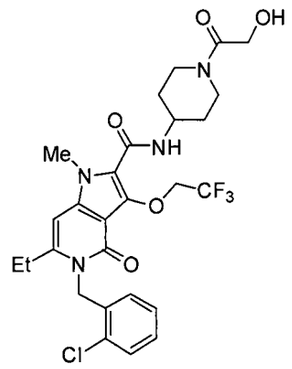
Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (147 mg, 71%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 159 (157 mg, 0.358 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.24 - 1.48 (2 H, m), 1.83 - 1.96 (2 H, m), 2.62 (2 H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.76 - 2.91 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.63 - 3.76 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.20 - 4.33 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.11 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.28 (2 H, s amplio), 6.50 (1 H, s), 6.83 - 6.90 (2 H, m), 6.96 - 7.05 (2 H, m),

7.52 (1 H, d, *J* = 7.7 Hz).

Ejemplo 660

Producción de 5-(2-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

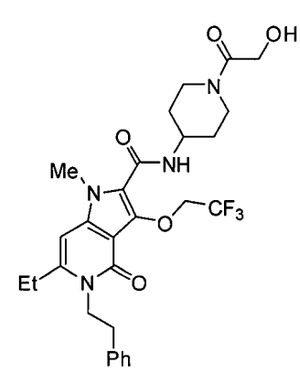


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (119 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 161 (138 mg, 0.312 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.18 (3 H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.26 - 1.47 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 2.76 - 2.90 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.61 - 3.76 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.19 - 4.33 (1 H, m), 4.46 - 4.56 (1 H, m), 5.06 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.33 (2 H, s), 6.45 - 6.55 (1 H, m), 6.60 (1 H, s), 7.21 - 7.32 (2 H, m), 7.35 - 7.60 (2 H, m).

Ejemplo 661

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

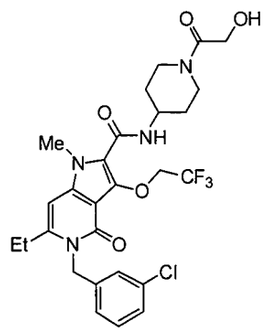


Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (123 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 165 (143 mg, 0.339 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.21 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.25 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 2.66 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.95 (3 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.75 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 3.95 - 4.35 (6 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.12 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 6.44 (1 H, s), 7.16 - 7.35 (5 H, m), 7.39 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 662

Producción de 5-(3-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (261 mg, 71%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 167 (281 mg, 0.635 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.17 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 - 1.50 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.60 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.76 - 2.92 (1 H, m), 3.02 - 3.17 (1 H, m), 3.64 - 3.76 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.95 - 4.15 (3 H, m), 4.19 - 4.36 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.4 Hz), 5.09 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.35 (2 H, s amplio), 6.55 (1 H, s), 6.95 - 7.03 (1 H, m), 7.07 - 7.15 (1 H, m), 7.25 - 7.30 (2 H, m), 7.55 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 663

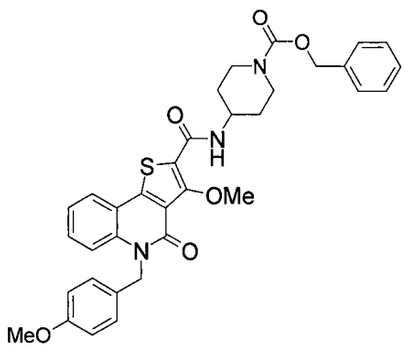
Producción de 5-(4-clorobencil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

Del mismo modo que en el Ejemplo 653, el compuesto del título (160 mg, 65%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 169 (188 mg, 0.425 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.16 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.00 - 3.17 (1 H, m), 3.62 - 3.76 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.95 - 4.14 (3 H, m), 4.21 - 4.34 (1 H, m), 4.52 (1 H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.09 (2 H, q, *J* = 9.4 Hz), 5.33 (2 H, s amplio), 6. 53 (1 H, s), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 7.34 - 7.32 (2 H, m), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz).

Ejemplo 664

Producción de Bencil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3.07 g, 79%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del

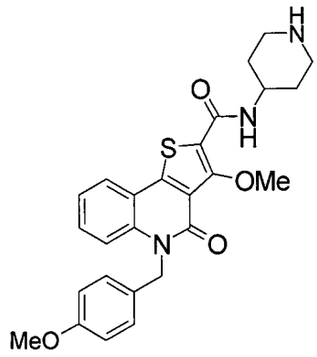
1249

compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (2.5 g, 6.31 mmol) y bencilo 4-aminopiperidina-1-carboxilato clorhidrato (2.56 g, 9.46 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.15 - 1.64 (2H, m), 1.87 (2H, amplio d, *J* = 9.6 Hz), 2.90 - 3.10 (2H, amplio), 3.69 (3H, s), 4.00 (2H, d, *J* = 11,4 Hz), 4.09 (4H, s), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.28 - 7.30 (6H, m), 7.39 - 7.56 (2H, m), 7.80 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Ejemplo 665

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



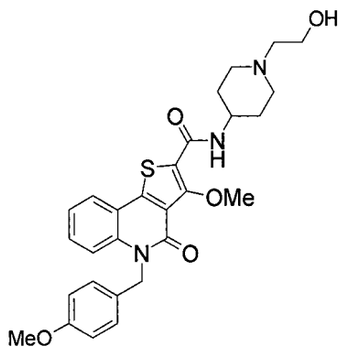
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 664 (300 mg, 0.49 mmol), 10% Pd-C (60 mg) y THF (20 ml)-metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se recristalizó a partir de metanol-dietil éter para dar el compuesto del título (154 mg, 66%) como cristales amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.48 (2H, q, *J* = 11.0 Hz), 1.82 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 1.95 - 2.15 (1H, amplio), 2.56 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.93 (2H, d, *J* = 12.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.80 - 4.00 (1H, amplio), 4.10 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.39 - 7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, *J* =

7.8 Hz).

Ejemplo 666

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

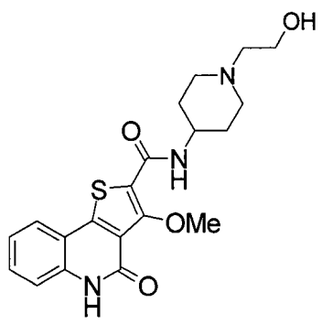


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (110 mg, 68%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 665 (150 mg, 0.31 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.55 - 1.74 (2H, m), 2.00 - 2.11 (2H, m), 2.36 (2H, t, *J* = 11.6 Hz), 2.58 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.84 (3H, s amplio), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.05 - 4.20 (1H, amplio), 4.20 (3H, s), 5.53 (2H, s amplio), 6.83 (2H, dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 7.17 - 7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.31 - 7.36 (1H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.85 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz).

Ejemplo 667

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



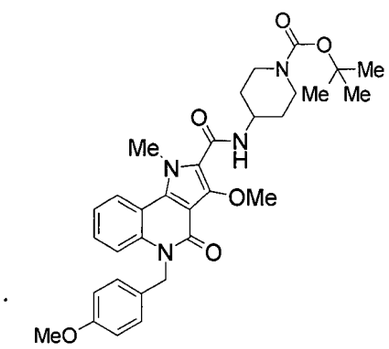
A una solución del compuesto del Ejemplo 666 (110 mg,

0.21 mmol), anisol (91 mg, 0.84 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (0.5 ml) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 8°C durante 1 hrs. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (eluato; acetato de etilo/hexano=1/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (60 mg, 71%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.60 - 1.76 (2H, m), 2.07 (2H, d, *J* = 14.4 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 10.1 Hz), 2.59 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.70 - 3.80 (2H, amplio), 4.00 - 4.15 (1H, m), 4.22 (3H, s), 6.76 - 6.85 (1H, m), 7.32 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.51 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 10.20 - 10.50 (1H, amplio).

Ejemplo 668

Producción de *terc*-butil 4-({[3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



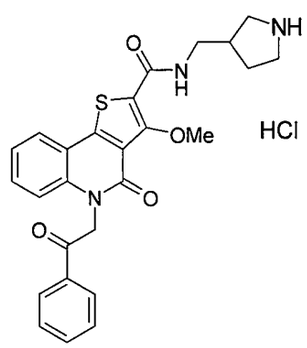
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (3.45 g, 95%) se obtuvo como un sólido beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 107 (2.49 g, 6.35 mmol) y *terc*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (2.54 g, 12.69

mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.35 – 1.49 (11H, m), 1.85 (2H, dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz), 2.89 - 2.96 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.96-4.09 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.40 -5.60 (2H, amplio), 6.83-6.88 (2H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.31 - 7.39 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 669

Producción de 3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, *terc*-butilo 3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato (530 mg, 72%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (500 mg, 1.27 mmol) y 3-(aminometil)-1-boc-pirrolidina (381 mg, 1.90 mmol).

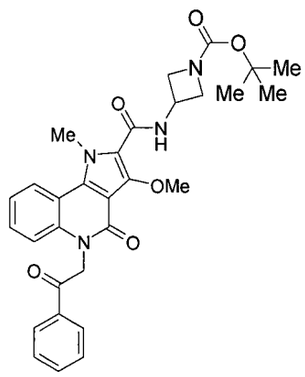
Del mismo modo que en el Ejemplo 500, el compuesto del título (456 mg, 97%) se obtuvo como un polvo blanco a partir de *terc*-butil 3-[({[3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)metil]pirrolidina-1-carboxilato (530 mg, 0.92 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.55 - 1.73 (1H, m), 1.90 - 2.10 (1H, m), 2.55 - 2.70 (1H, m), 2.85 - 3.00 (1H, amplio), 3.10 - 3.45 (5H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz),

7.39 - 7.67 (5H, m), 7.77 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 7.8, Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.25 (1H, t, *J* =5.9 Hz), 9.04 (2H, s amplio).

Ejemplo 670

Producción de *terc*-butilo 3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)azetidine-1-carboxilato

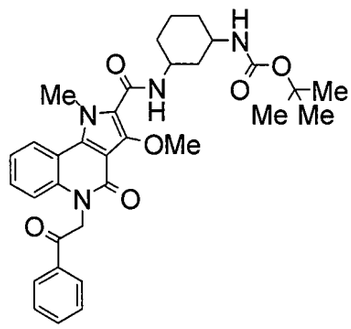


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (610 mg, 88%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (500 mg, 1.27 mmol) y 3-amino-1-boc-azetidine (330 mg, 1.92 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.40 (9H, m), 3.85 - 3.95 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 4.27 (3H, s), 4.62 - 4.74 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.31 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 671

Producción de *terc*-butil [3-({[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato

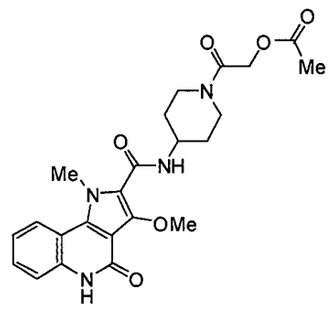


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (395 mg, 66%) se obtuvo como un polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (400 mg, 1.02 mmol) y *terc*-butilo (3-aminociclohexil)carbamato (285 mg, 1.33 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.98-1,46 (13 H, m), 1.65 - 1.90 (3 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 3.23 - 3.42 (1 H, m), 3.73-3.88 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 4.04 (1 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.35 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.76-6.94 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 7.33 - 7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 - 7.80 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.12-8.22 (2 H, m), 8.31-8.42 (1 H, m).

Ejemplo 672

Producción de 2-(4-{[(3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il)carbonil]amino}piperidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo



El compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0.87 mmol), anisol (376 mg, 3.48 mmol) y ácido trifluorometansulfónico (2 ml) se disolvieron en ácido trifluoroacético (9 ml), y la mezcla se agitó a 8°C durante 2 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y

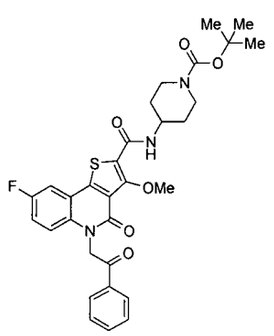
se extrajo con THF-acetato de etilo. El extracto se concentró para dar 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (1.10 g) como un sólido beige.

A una solución de 3-metoxi-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida (300 mg, 0.87 mmol) y trietilamina (88 mg, 0.87 mmol) en THF (30 ml) se agregó cloruro de acetoxiacetilo (119 mg, 0.87 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con dietil éter-hexano para dar el compuesto del título (221 mg, 56%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 3.19 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 3.70 (2H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.02 - 4.19 (4H, m), 4.28 (3H, s), 7.22 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.93 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 11.34 (1H, s).

Ejemplo 673

Producción de *terc*-butil 4-({[8-fluoro-3-metoxi-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del

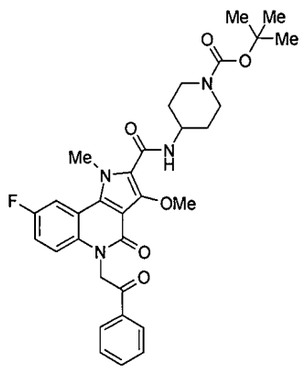
1456
1256

título (486 mg, 84%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 116 (400 mg, 0.97 mmol), y *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (234 mg, 1.2 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 - 1.53 (11H, m), 1.96 - 2.11 (2H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.95 - 4.08 (2H, m), 4.10 - 4.24 (4H, m), 5.85 (2H, s), 6.99 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz), 7.15 - 7.25 (1H, m), 7.50 - 7.62 (4H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 8.05 - 8.16 (2H, m).

Ejemplo 674

Producción de *terc*-butil 4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato



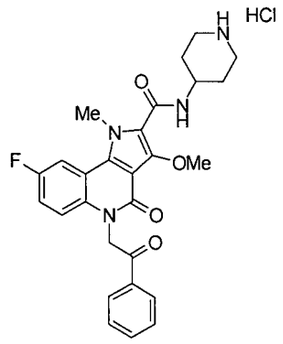
Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (2.5 g, 87%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 119 (2.0 g, 4.9 mmol), y *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (1.2 g, 5.9 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 -1.53 (11H, m), 1.89 - 2.13 (2H, m), 2.94 - 3.14 (2H, m), 3.89-4.07 (2H, m), 4.08 - 4.24 (4H, m), 4.46 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.93 - 7.04 (1H, m), 7.08 - 7.21 (1H, m), 7.38 - 7.60 (2H, m), 7.62 - 7.75 (2H, m), 7.94 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz), 8.04-8.20 (2H, m).

Ejemplo 675

Producción de 8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-

carboxamida, clorhidrato

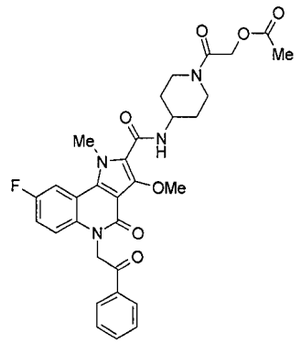


Del mismo modo que en el Ejemplo 542, el compuesto del título (1.6 g, 72%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo 674 (2.5 g, 4.3 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.62 - 1.86 (2H, m), 1.96 - 2.13 (2H, m), 2.95 - 3.14 (2H, m), 3.21-3.47 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02 - 4.18 (1H, m), 4.27 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.23 - 7.51 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.71 - 7.84 (1H, m), 8.04-8.26 (4H, m), 8.64 (2H, s amplio).

Ejemplo 676

Producción de 2-[4-({[8-fluoro-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}amino)piperidin-1-il]-2-oxoacetato de etilo



Del mismo modo que en el Ejemplo 544, el compuesto del título (293 mg, 87%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 675 (300 mg, 0.57 mmol).

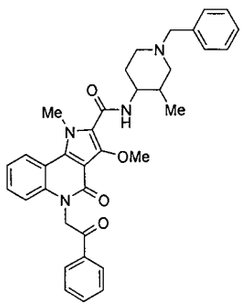
^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.30 - 1.65 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80 - 2.96 (1H, m), 3.08-3,26 (1H, m), 3.65 - 3.78 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02 - 4.22 (2H, m), 4.30 (3H,

1458
1258

s), 4.74-4.85 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.29 -7.50 (2H, m), 7.57 - 7.68 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.98-8.06 (1H, m), 8.07-8.21 (3H, m).

Ejemplo 677

Producción de N-(1-bencil-3-metilpiperidin-4-il)-3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (227 mg, 1.1 mmol) y acetato de amonio (861 mg, 11 mmol) en metanol (9.0 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (750 mg, 3.5 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. A una solución de el residuo, el compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (396 mg, 1.0 mmol) y HOBt (151 mg, 1.1 mol) en DMF (7.0 ml) se agregó WSCD (215 mg, 1.1 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se pasó a través de un gel de aminosílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

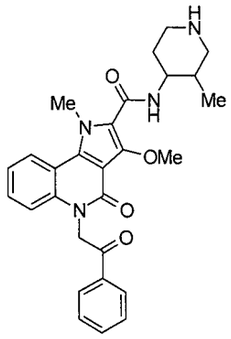
1259

con gel de aminosílice (eluato; acetato de etilo/hexano=30/70 - 100/0) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (373 mg, 64%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.83 - 1.01 (3H, m), 1.49 - 2.40 (5H, m), 2.56 - 2.89 (1H, m), 3.22-3.59 (3H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 4.07-4.20 (1H, m), 4.25 - 4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.16 - 7.32 (7H, m), 7.33 - 7.54 (1H, m), 7.58 - 7.69 (2H, m), 7.72 - 7.81 (1H, m), 7.82 - 7.94 (1H, m), 8.10 - 8.23 (2H, m), 8.28-8.45 (1H, m).

Ejemplo 678

Producción de 3-metoxi-1-metil-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida



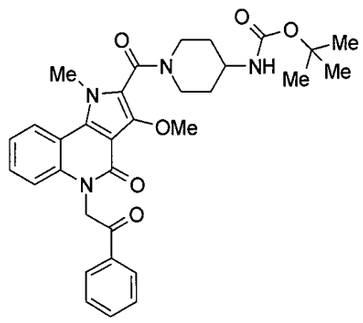
A una solución del compuesto del Ejemplo 677 (373 mg, 0.65 mmol) en THF (40 ml) se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0.67 ml, 6.5 mol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregaron cloroformiato de 1-cloroetilo (0.67 ml, 6.5 mol) y diisopropiletilamina (0.30 ml, 3.2 mmol) enfrió con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 hrs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hrs y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con gel de

aminosílice (eluato; metanol/acetato de etilo=0/100 - 10/90) y se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (90 mg, 29%) como un sólido marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 0.83-0.95 (3H, m), 1.21-2.35 (5H, m), 2.60 - 3.01 (3H, m), 3.94-4.08 (3H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.26-4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.22- 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.71-8.00 (2H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.32-8.45 (1H, m).

Ejemplo 679

Producción de *terc*-butilo (1-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)carbamato

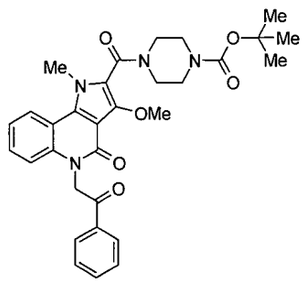


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (440 mg, 86%) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (350 mg, 0.90 mmol), *terc*-butilo piperidin-4-ilcarbamato (198 mg, 0.99 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.25 - 1.51 (11H, m), 1.68-1.94 (2H, m), 2.91-3.07 (1H, m), 3.10 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.65 (1H, m), 3.67- 3.82 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.95- 4.06 (3H, m), 4.29 -4.48 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.24 - 7.51 (3H, m), 7.57 - 7.69 (2H, m), 7.70 - 7.83 (1H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

Ejemplo 680

Producción de *terc*-butil 4-{[3-metoxi-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-il]carbonil}piperazina-1-carboxilato

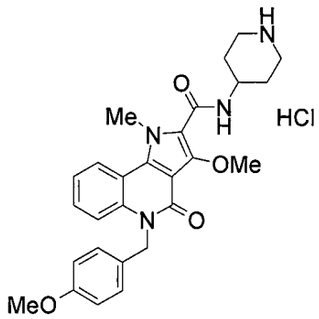


Del mismo modo que en el Ejemplo 25, el compuesto del título (571 mg, cuant.) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (400 mg, 1.0 mmol), *terc*-butilo piperazina-1-carboxilato (210 mg, 1.1 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.43- 3.88 (8H, m), 4.05 (3H, s), 4.08 - 4.12 (3H, m), 5.89 (2H, s), 7.01 - 7.10 (1H, m), 7.20 - 7.31 (1H, m), 7.35 - 7.34 (1H, m), 7.50 - 7.59 (2H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.20 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz).

Ejemplo 681

Producción de 3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-N-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida, clorhidrato



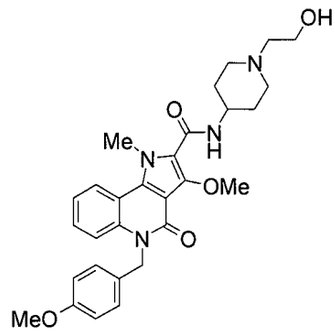
A una solución del compuesto del Ejemplo 558 (500 mg, 0.87 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agregó solución 4N de hidrógeno cloruro de acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. El precipitado se

recolectó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (440 mg, 99%) como un polvo rosa pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.78 (2H, q, *J* = 10.3 Hz), 2.05 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.06 (2H, t, *J* = 10.7 Hz), 3.26-3.33 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09-4.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 5.40 -5.60 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.25 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 8.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.60 - 8.90 (2H, amplio).

Ejemplo 682

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-5-(4-metoxibencil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

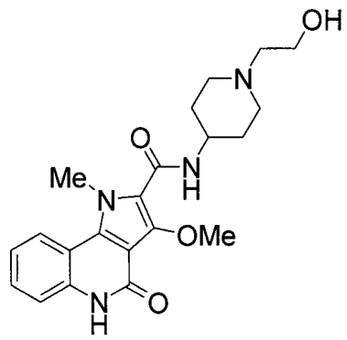


Del mismo modo que en el Ejemplo 79, el compuesto del título (1.91 g, 75%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 681 (2.50 g, 4.89 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.58 (2H, q, *J* = 9.9 Hz), 1.85 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 9.9 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.78 (2H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 - 3.85 (1H, amplio), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35 - 4.40 (1H, m), 5.40 -5.65 (2H, amplio), 6.86 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

Ejemplo 683

Producción de N-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-metoxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-2-carboxamida

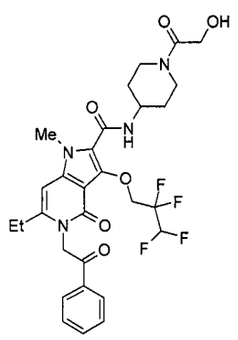


Del mismo modo que en el Ejemplo 672, el compuesto del título (457 mg, 33%) se obtuvo como cristales blancos a partir del compuesto del Ejemplo 682 (1.79 g, 3.45 mmol).

^{1}H RMN (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.83 (2H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.18 (2H, t, *J* = 10.4 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.65 - 2.85 (2H, m), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.75 - 3.90 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.38 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.84 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 11,33 (1H, s).

Ejemplo 684

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,3.3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título(224 mg, 74%) se obtuvo como polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 175 (234 mg, 0.50 mmol).

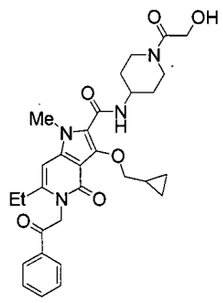
1H-NMR (300 MHz, DEMO-d_6) δ: 1.19 (3H, t, *J* = 7.3 Hz),

1469
1264

1.24 - 1.48 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.58 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.70 - 2.89 (1H, m), 3.00 - 3.16 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 4.53 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.94 (2H, t, *J* = 14.7 Hz), 5.63 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.66 (1H, tt, *J* = 52.0, 5.2 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.57 - 7.66 (2H, m), 7.70 - 7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m).

Ejemplo 685

Producción de 3-(ciclopropilmethoxi)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida



Del mismo modo que en el Ejemplo 140, el compuesto del título(100 mg, 76%) se obtuvo como un polvo incoloro a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 177 (98 mg, 0.24 mmol).

1H-NMR (300MHz, DEMO-d_6) δ□ 0.19-0.27 (2H, m), 0.46-0.55 (2H, m), 1.06-1,20 (1H, m), 1.18 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.25 - 1.56 (2H, m), 1.84 - 2.00 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.77-2.94 (1H, m), 3.04 - 3.20 (1H, m), 3.60 - 3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96-4.13 (3H, m), 4.17 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.20 - 4.32 (1H, m), 4.51 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56 - 7.66 (2H, m), 7.69 - 7.81 (2H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

Formulación Ejemplo 1

Un agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo puede producirse, por ejemplo, en base a la siguiente composición.

1. cápsula

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 25 40 mg

465
1265

(2) lactosa 70 mg

(3) celulosa microcristalina 9 mg

(4) estearato de magnesio 1 mg

1 cápsula 120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y se granulan. A éstos se agrega el resto de (4) y la cantidad total se envasa en una cápsula de gelatina.

2. comprimido

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 25 40 mg

(2) lactosa 58 mg

(3) almidón de maíz 18 mg

(4) celulosa microcristalina 3.5 mg

(5) estearato de magnesio 0.5 mg

1 comprimido 120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. A éstos se agrega el resto de (4) y (5) y la mezcla se forma por compresión para dar a comprimido.

Formulación Ejemplo 2

El compuesto obtenido en el Ejemplo 25 (50 mg) se disuelve en el agua para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 ml), y el agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa se agrega hasta 100 ml. LA una solución se filtra en condiciones estériles, y se envasa 1 ml de la solución en un vial de inyección en condiciones estériles y se liofiliza y precinta.

Ejemplos Experimentales

Los métodos de operación genética descritos en los Ejemplos Experimentales que siguen, se basan en los métodos descritos en un libro (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spanillo Harbor Laboratory, 1989), y el protocolo anexo del reactivo.

Ejemplo Experimental 1. Construcción del plásmido

informante Gli

El plásmido informante Gli se construyó insertyo 8 x sitio de unión Gli y promotor δ-cristalino de pollo en el caudal ascendente de luc+ de pGL3 (Promega).

El promotor δ-cristalino se clonó por el método de PCR usando, como conjunto cebador, ADNs sintéticos

5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (*SEC* ID NO: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (*SEC* ID NO: 2)

preparados con referencia a la *sec*uencia base descrita en el No. de acceso al GenBank; X02187, y ADN de genoma de pollo como (Clontech) como patrón. La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo adjunto. El fragmento obtenido de 108 pb se digirió con las enzimas de restricción BglII y HindIII, y se insertó en el sitio BglII-HindIII de pGL3 para dar el plásmido pGL3/promotor δ-cry.

Como 8 x Gli-sitio de unión, una *sec*uencia que contiene ocho *sec*uencias de consenso unidas a Gli de 9 pb (GACCACCCA) descritas en Yoon et al., J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 3496-3501 (1998) se preparó a partir de ADN sintético. Es decir, dos ADNs sintéticos,

5'-
GGGGTACCGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACC
ACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAAGA
TCTTC-3' (*SEC* ID NO: 3)

5'-GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGG
GTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCGG
TACCCC-3' (*SEC* ID NO: 4)

se trataron por calor a 95°C durante 2 minutos, y se incubaron 37°C durante 1 hrs para templado para dar un ADN de

hebra doble de los dos ADNs sintéticos mencionados con anterioridad. El ADN de doble hebra obtenido se digirió con enzimas de restricción BglII y KpnI, y el fragmento de ADN obtenido se insertó en el sitio BglII-KpnI del promotor pGL3/δ-cry para construir el plásmido promotor pGL3/δ-cry, 8 x sitio de unión Gli, es decir, plásmido informante Gli.

Ejemplo Experimental 2. Construcción del plásmido para la expresión de fragmento terminal Shh-N de ratones

Como material para la construcción del plásmido para la expresión del fragmento terminal Shh-N, primero se clonó ADNc de Shh de ratones.

El ADN Shh de los se clonó por el método de PCR en Canasta usando ADNc de feto de ratones de 11 días (Clontech) como patrón. La *sec*uencia cebadora se preparó con referencia a la *sec*uencia base descrita en el No. de Acceso al GenBank; NM_009170.

Como el conjunto de cebador para la 1° PCR, se usaron

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (*SEC* ID NO: 5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (*SEC* ID NO: 6),

y como el conjunto de cebador para la 2° PCR, se usaron

5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (*SEC* ID NO: 7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (*SEC* ID NO: 8)

La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo anexo. El producto de PCR resultante se clonó por pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y la *sec*uencia base insertada se confirmó.

Usando la *sec*uencia de ADNc Shh de ratones obtenida como se mencionó con anterioridad como patrón, se agregó una *sec*uencia de ADNc parcial la cual se agregó el codón de

1168
1268

interrupción (TGA) en el extremo terminal 3' de la *sec*uencia de ADNc que codifica la 1ra. a 198va. *sec*uencia de aminoácidos de Shh de ratones obtenida por el método de PCR. Como el conjunto cebador, se usaron

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (*SEC* ID NO: 9)

5'-TCAGCCGCCGGATTTGGCCG-3' (*SEC* ID NO: 10)

La reacción por PCR se realizó usando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo anexo. El producto de PCR obtenido se clonó por pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y la *sec*uencia de base insertada se confirmó.

Del modo descrito anteriormente, se construyó un plásmido para la expresión de fragmento terminal Shh-N de ratones, pcDNA3.1/EMhh-N.

Ejemplo Experimental 3. Producción de fragmento de extremo Shh-N de ratones tipo recombinante

Se cultivaron células HEK293 en medio D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bovino en un recipiente de 10 cm y se introdujo pcDNA3.1/EMhh-N en las células usando FuGENE6 (Roche Applied Science). De ahí en adelante, las células HEK293 se cultivaron en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C durante 24 horas, y el medio se cambió con medio D-MEM (Invitrogen) que contenía 2% suero de feto de bovino. Luego de cultivar durante 48 hrs, se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía fragmento de extremo Shh-N de ratones de tipo recombinante por filtración usando un filtro (0.22 μM).

Ejemplo Experimental 4. Introducción del plásmido para el plásmido informante y de expresión Gli-1 en células NIH-3T3 y producción de células de expresión

Usando D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bocino, el plásmido de expresión pcDNA3.1 y el plásmido

1169
1269

informante Gli (promotor pGL3/δ-cry, 8 x sitio de unión Gli) producido por el método del Ejemplo Experimental 1 se introdujeron en células NIH-3T3 cultivadas en un recipiente de 10 cm con el uso de FuGENE6 (Roche Applied Science).

Luego de cultivar durante 24 hrs, las células se recuperaron, se suspendieron en medio D-MEM que contenía 10% suero de feto de bovino y suplementado con Geneticin (Life Technologies Oriental, Inc.) hasta una concentración final de 500 μg/ml, diluido a 104 células/ml, se colocaron en placas en una placa de 96 pocillos, y se cultivaron en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C para dar la línea celular transformada resistente a Geneticin.

La línea celular transformada obtenida se cultivó en una placa de 96 pocillos, el fragmento terminal Shh-N de ratones obtenido en el Ejemplo Experimental 3 se agregó, y se seleccionó la célula informante NIH-3T3/Gli, que es una línea celular capaz de inducción de expresión de luciferasa.

Ejemplo Experimental 5. Evaluación del compuesto

Las células informantes NIH-3T3/Gli cultivadas en D-MEM (Invitrogen) que contenía 10% suero de feto de bovino se colocaron en una placa blanca de 96 pocillos a 1x104 células/pocillo, y se cultivaron hasta la mañana siguiente en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C. Se eliminó el medio, un Compuesto (50 μl) y sobrenadante de cultivo del fragmento de extremo Shh-N de ratones que expresa HEK293 (medio D-MEM que contiene 2% suero de feto de bovino, 50 μl) se agregaron, y las células se cultivaron durante 48 hrs en un incubador de gas de dióxido de carbono a 37°C. Se agregó Bright-Glo (Promega, 50 μl), y la mezcla se agitó, luego de lo cual se midió la actividad de luciferasa por EnVision (PerkinElmer). Se calculó el índice de inhibición en base a la actividad de

luciferasa del control sin el agregado del compuesto como 100. Los resultados se muestran en las Tablas que siguen. La concentración del compuesto y el índice de inhibición se analizaron por PRISM3.00 (software de GraphPad), en base lo cual se calculó el valor IC50 (concentración de compuesto necesaria para lograr el 50% de valor máximo de índice de inhibición) del compuesto.

Los valores de IC50 de los compuestos de Ejemplos 2, 3. 9, 13, 16, 17, 22, 27, 32, 41, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 69, 71, 73, 74, 79, 92, 102, 109 y 115 no fueron de más de 1 μM.

Tabla 3

Ejemplo	Índice de inhibición (%) a 1 μM
2	100
3	100
9	100
13	100
16	100
17	99
22	91
27	100
32	95
41	100
43	100
45	100
48	10
50	100
51	100
52	95
53	95
56	100
69	100
71	100
73	100
74	100
79	100
92	100
102	80

Ejemplo	Índice de inhibición (%) a 1 μM
109	100
115	100
118	100
124	100
131	100
132	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139-1)	100
140	100
141	100
142	100
143 - 1)	100
510	100
517	100
522	100
562	100
563	100
583	100
584	100
643	100
644	100
650	100
654	100
656	100
657	100
658	100
660	100
661	100

Ejemplo Experimental 6. Análisis anti-tumor *in vivo*

De acuerdo con la descripción de Sasaki, K. et al., (2006) Cáncer Res. 66: 4215 - 4222, se evaluó un efecto anti tumoral de un compuesto usando un modelo de trasplantación alogénica de meduloblastoma de ratones. Para ser precisos, se adquirieron ratones mutantes con el gen Patched 1 (nombre de la especie: Ptch1tm1Mps/J) de The Jackson Laboratory y se adquirieron ratones mutantes con gen p53 (nombre de la especie: P53N4-M,

Nomenclatura: B6.129 -Trp53tm/BrdN4) de Taconic, y un fenotipo de ratones de Patched 1(+/-), p53(-/-) se preparó por apareamiento. El tejido tumoral de meduloblastoma ocurrió espontáneamente en el cerebelo de ratones con Patched 1(+/-), de seis a nueve semanas de vida, p53(-/-) y se trasplantó en forma subcutánea en ratones lampiños (nombre de la especie: CAnN.Cg-Foxn1<nu>/CrlCrlj).

El análisis anti-tumoral se realizó usando un tumor que se pasó por trasplante subcutáneo. Se aisló una masa tumoral por un separador de cepas celulares 40 μm (BD Biosciences, Cat. No. 352340), se preparó una suspensión tumoral con medio de Leibovitz L-15 (GIBCO, Cat. No. 11415 - 114) en una cantidad del doble con relación al peso de la masa tumoral, se mezcló con una cantidad equivalente de matrigel (BD Biosciences, Cat. No. 356237), y se trasplantó por vía subcutánea a los ratones a 100 μl por sitio de trasplante. El diámetro del tumor luego del trasplante se midió y, cuando el tamaño del tumor alcanzó 150 - 250 mm3, se inició la prueba anti-tumoral usando 5 ratones por grupo.

El compuesto de prueba se preparó para lograr una dosis de 6.25 mg/kg con una suspensión al 0.5 % de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Cat. No. SM-100), y por vía oral administrado dos veces al día durante 2 semanas. El tamaño del tumor se calculó en base al diámetro más grande y el diámetro más corto del tumor medido con un calibre electrónico de vernier. Luego del inicio de la prueba, el tamaño del tumor se midió cada 2 ó 3 días y se calculó el índice de crecimiento. Se confirmó un efecto inhibidor del crecimiento de tumor del 95% o superior en cada grupo de administración del compuesto. El índice de crecimiento del tamaño del tumor por cada compuesto experimental al final de la prueba se muestra en la siguiente

Tabla.

El índice de crecimiento del tumor y los resultados de un análisis de diferencia significativa por la administración de cada compuesto experimental se muestran en la Tabla. El índice de crecimiento del tamaño del tumor (T/C) se calculó de acuerdo con:

índice de crecimiento (T/C) = ((tamaño del tumor del grupo de administración del compuesto al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo de administración del compuesto al inicio de la administración))/((tamaño del tumor del grupo de control al final de la administración)-(tamaño del tumor del grupo de control al inicio de la administración))X100.

Tabla 4

Ejemplo	T/C (%)	Valor P (Prueba de Dunnett)
79	0.8	≤0.001
124	2.0	≤0.001
139-1)	0.4	≤0.001
140	5.3	≤0.001
143 - 1)	0.0	≤0.001

Los resultados antes mencionados confirman que el compuesto de la presente invención muestra un efecto anti-tumoral.

Aplicabilidad en la Industria

Dado que el compuesto de la presente invención muestra una acción superior como inhibidor de Smo, puede proporcionarse un agente clínicamente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con Smo (por ejemplo, cáncer etc.). Además, dado que el compuesto de la presente invención también es superior en la expresión de eficacia, la farmacocinética, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, es útil como un agente farmacéutico.

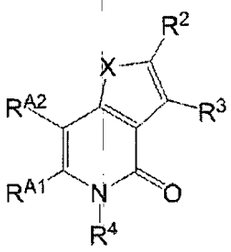
1277
1274

Esta solicitud se basa en las solicitudes Nos. 2008-045134 y 2008 - 256755 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan aquí a modo de referencia.

1271
1275

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



(I")

donde

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N(C_{1-6} alquil);

R^2 es

(A) carbamoil que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de:

(1) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1') un átomo de halógeno,

(2') ciano,

(3') amino,

(4') C_{1-6} alquilamino,

(5') di-C_{1-6} alquilamino que opcionalmente tiene un hidroxi,

(6') C_{1-6} alcoxi-carbonilamino,

(7') hidroxi,

(8') di-C_{1-6} alquil-carbamoil,

(9') carbamoil cíclico de 5 a 7 miembros,

(10') grupo heterocíclico que opcionalmente tiene

(a) hidroxi, o

(b) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene un hidroxi,

(11') C_{1-6} alcoxi-carbonil, y

(12') C_{3-6} cicloalquil,

(2) C_{3-6} cicloalquil que opcionalmente tiene1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1') amino, e

(2') hidroxi,

(3) C_{6-10} aril, y

(4) grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de

(1') C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) C_{6-10} aril, e

(b) hidroxi,

(2') C_{1-6} alquil-carbonil que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de

(a) C_{1-6} alquil-carboniloxi, e

(b) hidroxi,

(3') C_{1-6} alcoxi-carbonil, y

(4') grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, o

(B) carbamoil cíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de:

(1) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de

(a) grupo heterocíclico, y

(b) amino,

(2) amino,

(3) N-C_{1-6} alquil-N-(C_{1-6} alquil-carbonil)amino,

(4) grupo heterocíclico, y

(5) C_{1-6} alquil-carbonil que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de

(a) hidroxi,

(b) C_{1-6} alcoxi,

(c) amino, y

(d) C_{1-6} alquilamino;

R^3 es hidroxi que opcionalmente tiene

(1) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene un C_{1-6} alcoxi, o

(2) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno;

R^4 es

(1) átomo de hidrógeno, o

(2) C_{1-6} alquil que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de

(1') C_{3-6} cicloalquil,

(2') C_{6-10} aril que opcionalmente tiene (i) 1 o 2 C_{1-6} alcoxi o (ii) de 1a 3 átomos de halógeno,

(3') C_{1-6} alquil-carbonil,

(4') C_{6-10} aril-carbonil que opcionalmente tiene un átomo de halógeno o C_{1-6} alcoxi,

(5') C_{1-6} alcoxi-carbonil,

(6') C_{6-10} aril-carbamoil,

(7') grupo heterocíclico,

(8') C_{6-10} ariloxi, and

(9') carboxi;

R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquil; y

R^{A2} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquil;

De modo que se excluyen

3-etoxi6-eti-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida,

N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida y

6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-(2-oxo-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida;

o una sal del mismo.

1277

2. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para la producción de un inhibidor de Smo.

3. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
08085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 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 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

© CAVELIER ABOGADOS

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.

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 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

© CAVELIER ABOGADOS

1280

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年第　３３４　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

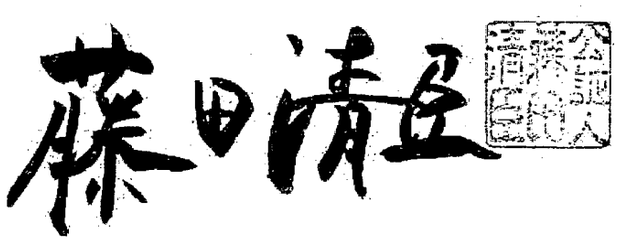
平成　１６　年　１２　月　１４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣



REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

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

平成 16 年 12 月 17 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

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 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

1284

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6441
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA 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)

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido 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: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

1287

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

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

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

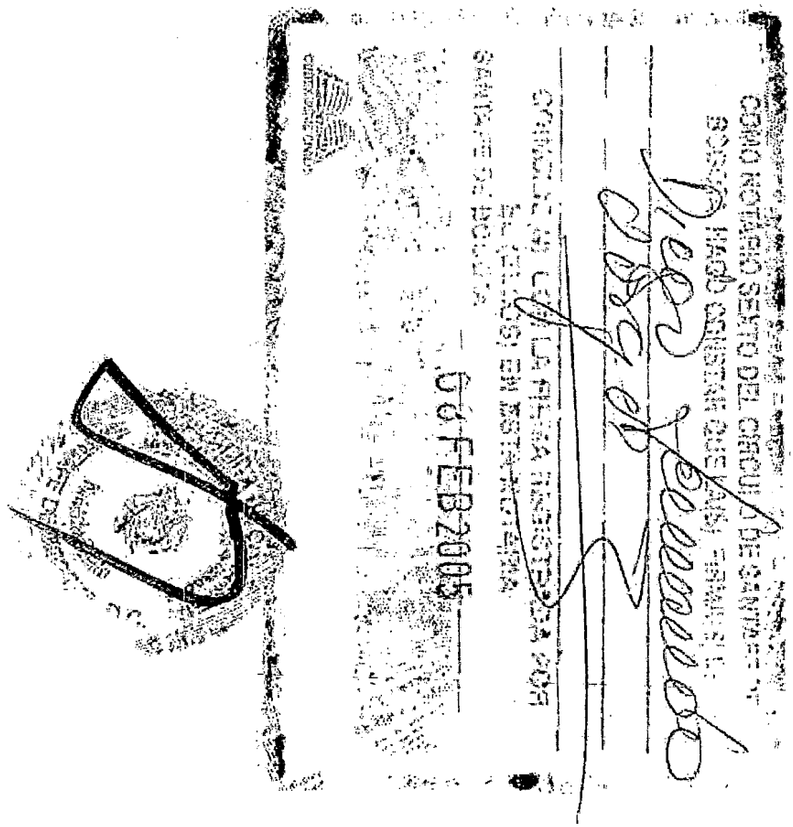
313394

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

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

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

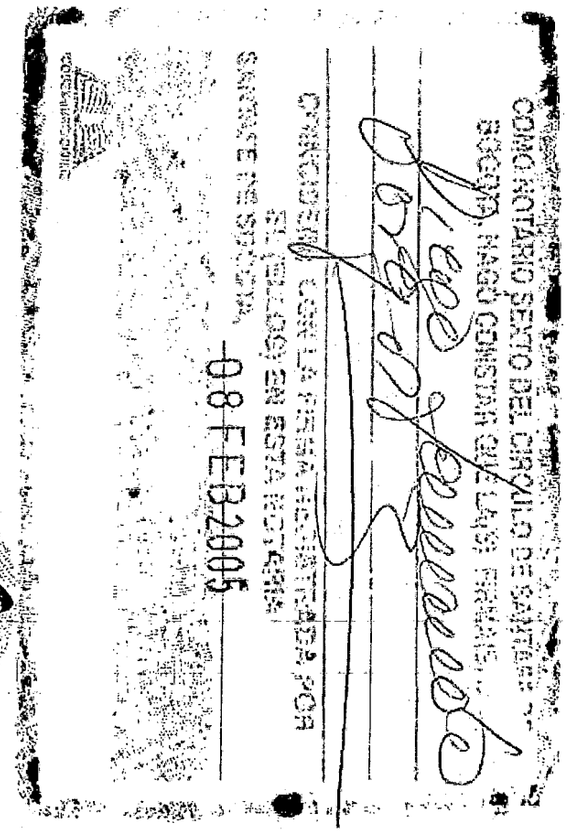
313395

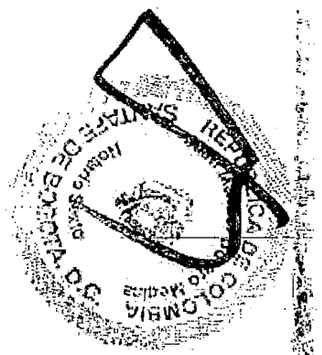
Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

MCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.





1289

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

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

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Comparecio(eron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

1290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 004099

Bogotá D.C., Enero 16 de 2013 - 07:52:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400006	15/01/2013	25.579.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-117653- -00007-0000
Fecha: 2013-01-25 16:35:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 1290

COLO: 19656 891-102-0.