SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305
Act: 411 PRESENTACION Folios: 303

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO Y COMPOSICION FARMACEUTICA DE QUINOLONA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

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

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI ón
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305
~~Act. 411~~ PRESENTACION Folios: 303

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

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

2. SOLICITANTE (71)

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

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

Domicilio: Tokyo,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3. REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4. INVENTOR (ES) (72)

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

2. **Takahito YAMAUCHI**
c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku,
Osaka-schi,
Osaka 5410045,
Japón

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

5. PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP/2009/070719 Fecha: 04 de diciembre de 2009
Publicación Internacional No. WO 2010/064735 A1 Fecha: 10 de junio de 201

6. Título (54)
COMPUESTO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE QUINOLONA

7. Clasificación Internacional (51) C07D 215/022

8. Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	05 de diciembre de 2008	2008-310739

2

9

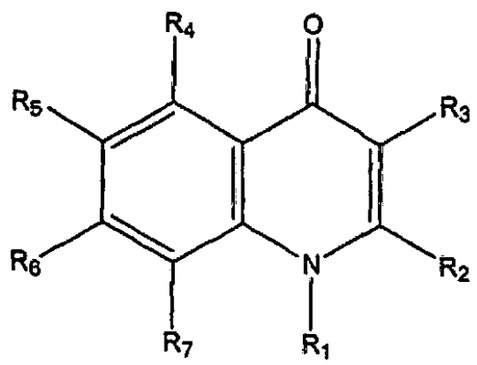
Comprobante de pago No.: 11-0061499 **Fecha:** 24 de junio de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0062521 **Fecha:** 28 de junio de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0062664 **Fecha:** 28 de junio de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0062665 **Fecha:** 28 de junio de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0062583 **Fecha:** 28 de junio de 2011

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 571.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $351.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(1)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/064735 A1

   Descripción:

   Páginas 249 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 23

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - 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.

94

5

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

14055
5933

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

Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72–35, Bogotá, Colombia, en 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.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72–35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

In 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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO
Jaime Vargas Ch
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

© CAVELIER ABOGADOS

6

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009

en/in Japan

por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., NAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO
Jaime Vargas C
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
JAIRO Vargas C.
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

登簿平成21年第387号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

知的財産部部長　鮫澤由夫

上記の者は代理人三枝英二により当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

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

平成21年6月26日当公証人役場において

大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME HA SIDO PUESTO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Ch...
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOG...

大阪法務局所属　公証人役場

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
NOTARIO ENCARGADO

Registration No. 387 −2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

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

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

Dated on this 26th day of June, 2009

Miyotaro Tsujimoto

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

9

総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

平成21年6月26日付

平成21年 登簿 第 387 号

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

For legalization by the foreign consul in Japan, this is to certify that the Seal affixed hereto is genuine.
Osaka, JUN. 26 2009
Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

平成21年6月26日

大阪法務局長 白石研一

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and [illegible] Japan, and that the Official Seal appearing on [illegible]

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

CONSULADO DE COLOMBIA BOGOTA D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
SOLICITADO POR LA REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

0 1 6 5 7 b

Jose Diaz

ESTA FIRMA APARECE EN EL ORIGINAL DEBIDAMENTE DESEMPEÑADA LAS FUNCIONES CONSULARES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10:12

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA
Segundo Secretario
Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$30.oo

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
Jaime Vargas
NOTARIO ENCARGADO

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

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

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

Firma *Firma Ilegible*

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico

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

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

Fechado hoy 26 de junio de 2009

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas C.
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

TRADUCTOR OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

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

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
01 JUL 2011
NOTARIO ENCARGADO

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos L[illegible]

REPUBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas [illegible]
NOTARIO
ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

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

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número **016576** con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.
DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

ESPACIO EN BLANCO - NO ESCRIBIR
REGISTRO NOTARIAL DEL ESTADO CIVIL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO 11 A 9:27

DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

R.U.T. - IVA
RESPONSABILIDAD
DEL IMPUESTO

019140

DIEGO VARGAS
C.C. [illegible] DE EN EL
[illegible] DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

RECIBO DE LEGALIZACIÓN 3/3

No. 9853837465 96.

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA. BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

NOTARIO ENCARGADO

01 JUL 2011

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ
NOTARIO ENCARGADO

14055

|CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION	ASSIGNMENT
Yo, (nosotros) abajo firmado (s)	I (we), the undersigned
	Please see the attached sheet.
domiciliado(s) en	of
	Please see the attached sheet.
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention: **QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
constituida y existente de conformidad con las leyes de	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of **Japan**
domiciliada en	domiciled in **9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan**
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.	all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of April, 2011

en/in Osaka, Japan

por/by Please see the attached sheet.

Firma/Signature

Please see the attached sheet.

© CAVELIER ABOGADOS

13

The undersigned
1) Kenji OTSUBO,
2) Takahito YAMAUCHI,
3) Yuji OCHI,

Domiciled in

1)-3) c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan

Singed

Kenji Otsubo
Kenji OTSUBO

Takahito Yamauchi
Takahito YAMAUCHI

Yuji Ochi
Yuji OCHI

14

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Miyotaro TSUJIMOTO

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. APR. 26. 2011

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 2828

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属 公証人役場

15

Registration No. 351 二2011

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify that Eiji SAEGUSA, a proxy for Kenji OTSUBO, Takahito YAMAUCHI, and Yuji OCHI, i.e. the inventors and assignors, has stated in my very presence that said Kenji OTSUBO, Takahito YAMAUCHI, and Yuji OCHI acknowledged themselves to have signed to Assignment.

Dated on this 26th day of April, 2011

Miyotaro Tsujimoto

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome
Chuo-ku, Osaka Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

16

第　2241　号

証　明

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２３年４月２６日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration *No.*

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 APR. 26. 2011

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

17

Traducción Oficial No. 2011/586 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980.

Yo, (Nosotros) abajo firmado(s)
Por favor ver la hoja anexa
De
Por favor ver la hoja anexa
Declaramo(s) bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:
COMPUESTO Y COMPOSICIÓN FARMACEUTICA DE QUINOLONA
Declaramos asi mismo que cedemos y transferimos, sin limitación, a favor de la sociedad
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD
Constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón
Domiciliada en
9 Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón
Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañia queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy 19 de Abril de 2011 en Osaka, Japón
Por: Por favor ver hoja anexa
Firma Por favor ver hoja anexa

Los suscritos,
1) Kenji OTSUBO,
2) Takahito YAMAUCHI
3) Yuji OCHI

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

Firmado
(Firmado)
Kenji OTSUBO,
(Firmado)
Takahito YAMAUCHI
(Firmado)
Yuji OCHI

Registro No. 351-2011

CERTIFICADO

Yo, el suscrito por el presente certifico que Eiji SAEGUSA, un apoderado de Kenji OTSUBO, Takahito YAMAUCHO y Yuji OCHI, los inventores y cedentes, ha manifestado en mi presencia que los mencionados Kenji OTSUBO, Takahito YAMAUCHO y Yuji OCHI reconocieron haber firmado la Cesión.

Fechado este día 26 de Abril de 2011.

(Firmado)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/586
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN DE JUSTICIA

Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka
(Dirección en Japón)
(Sello Notarial)

Registro No.

CERTIFICADO

El presente certifica 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 genuino.

Fecha: Abril 26, 2011.

Director de la oficina de Asuntos Legales de Osaka.

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. Pais: Japón
2. Este documento público ha sido firmado por Miyotaro Tsujimoto
3. Actuando en calidad de Notario Público Oficina de Asuntos Legales de Osaka
4. Lleva el sello/estampilla de Miyotaro Tsujimoto, Notario

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. El dia 26 de Abril de 2011.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. Número **2828**
9. Sello/Estampilla : Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores
   Firma
   (Firmado)
   Naomi Asano Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Mayo 17 de 2011.

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2011 MAY 19 P 2:48
0 6 9 9 9 0
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-586
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/064735 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/22 (2006.01) *C07D 407/12* (2006.01)
C07D 215/28 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 493/04* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61K 31/4741* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2009/070719

(22) International Filing Date:
4 December 2009 (04.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2008-310739 5 December 2008 (05.12.2008) JP

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

(72) Inventors; and

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

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

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

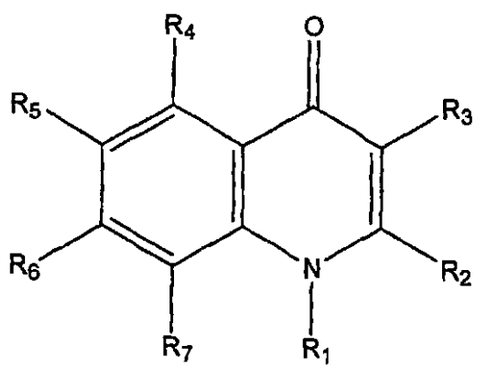
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,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

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

[Continued on next page]

(54) Title: QUINOLONE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION



(1)

(57) Abstract: The present invention provides a quinolone compound that inhibits the chronic progression of Parkinson's disease or protects dopamine neurons from disease etiology, thereby suppressing the progression of neurological dysfunction, so as to prolong the period of time until L-dopa is administered while also improving neuronal function; the quinolone compound of the invention is represented by Formula (1): wherein: R_1 represents hydrogen or the like; R_2 represents hydrogen or the like; R_3 represents substituted or unsubstituted phenyl or the like; R_4 represents halogen or the like; R_5 represents hydrogen or the like; R_6 represents hydrogen or the like; and R_7 represents hydrogen or the like.

WO 2010/064735 A1

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

COMPUESTO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE QUINOLONA

[Campo técnico]

[0001]

La presente invención se relaciona con compuestos de quinolona y composiciones farmacéuticas.

[Técnica anterior]

[0002]

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, crónica, que en general se desarrolla después de la edad mediana. Los síntomas iniciales incluyen tremor lateral residual, aquinesia y rigidez. Los tremores, la aquinesia y la rigidez son denominados los tres signos principales de la enfermedad de Parkinson, y cada uno de ellos es causado por la muerte selectiva de neuronas dopaminárgicas proyectadas desde la substantia nigra hacia el striatum. La etiología de la enfermedad es aún desconocida; sin embargo, evidencias acumuladas sugieren que un sistema generador de energía inhabilitado acompañado por una función mitocondrial anormal de las neuronas dopaminárgicas nigrostriatales dispara el desorden neurodegenerativo de la enfermedad. La disfunción mitocondrial ha sido asumida como causa de la continuación de estrés oxidativo y fallo de la homeostasis del calcio, traduciéndose por tanto en la neurodegeneración (Documento No Patente 1).

[0003]

Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson se clasifican de manera aproximada en anejo medico (medicación) y manejo quirúrgico (operación estereotáxica). De éstos, la medicación es una terapia establecida y se considera como un tratamiento básico. En la medicación, un agente terapéutico sintomático se usa para compensar la función neuronal dopaminárgica nigrostratial desnaturalizada por la enfermedad de Parkinson. La L-dopa exhibe los efectos terapéuticos más notables. Se dice que ningún agente excede la efectividad de la L-dopa. Actualmente a L-dopa se usa junto con un inhibidor de la dopa descarboxilasa para prevenir el metabolismo de la misma en la periferia, y se han obtenido los efectos clínicos deseados.

[0004]

Sin embargo, el tratamiento con L-dopa tiene desventajas porque, después de varios años de uso, hay una recurrencia de desórdenes de movimiento tales como disquinesia, y la sostenibilidad y estabilidad de los efectos del fármaco se

pierden, resultando en fluctuaciones día a día. Además, algunos efectos secundarios, que incluyen problemas digestivos tales como náuseas y vómito generados por liberación excesiva de dopamina, problemas de los órganos circulatorios tales como hipotensión ortostática, taquicardia y arritmia, y manifestaciones neurológicas tales como alucinaciones, delusiones y distracción, han constituido causa de preocupación. [0005]

Así, con el fin de disminuir la dosis de preparación de L-dopa y por lo tanto reducir los efectos secundarios, se emplean terapias con fármacos múltiples, en las cuales se usan en combinación agonistas del receptor de dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, liberadores de dopamina, agentes anticolinérgicos centrales y similares. A la vez que tales avances terapéuticos mejoran notablemente la prognosis, aún no hay una cura fundamental para la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Debe tomarse medicación por el resto de la vida del paciente, y las desventajas antes mencionadas, i.e., eficacia disminuida durante una administración a largo plazo, efectos secundaros y progresión incontrolable de la enfermedad, pueden resultar a partir de la monoterapia con L-dopa. Además, es difícil tener la expectativa de efectos dramáticos, aun con el empleo de terapias con fármacos múltiples.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta diversas funciones cognitivas, causando primariamente inhabilidad en la memoria. Patológicamente, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración de sinapsis o neuronas en el hipocampo y el córtex cerebral, y por la acumulación d dos tipos de fibrilos anormales, i.e., placas seniles y cambios en las neurofibrilas. Aunque la etiología de la enfermedad no está completamente entendida, se sabe que la proteína amiloide β proteína (Aβ), la cual es derivada de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante diversos mecanismos, juega un papel importante. Actualmente, los inhibidores de colinasterasa (tacrina, Aricept, rivastigmina, y galantamina) son usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer para aliviar los síntomas, porque el sistema nervioso acetilcolinárgico en el cerebro está involucrado en la función cognitiva, y se observan déficits marcados en el sistema acetilcolinárgico en la enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato (memantina) están también en uso práctico porque la hiperexcitabilidad del mecanismo la neurotransmisión del glutamato está asociada con la degeneración o incapacitación neuronal. Ni la monoterapia ni la terapia de combinación usando estos fármacos, sin embargo, ha producido efectos

terapéuticos suficientes, ni son capaces de detener la progresión de la enfermedad. Además de lo anterior, se observan síntomas gastrointestinales tales como náusea y diarrea, como efectos secundarios de la colinasterasa.

Con respecto a desórdenes isquémicos neurodegenerativos inducidos por infartos cerebrales, tales como infarto cerebral aterotrombótico, infarto lacunar, embolia cerebral cardiogénica, etc., se está incrementando rápidamente el uso de terapia trombolítica muy temprana usando activadores de plasminógeno de tejidos (tPA). Esta terapia, sin embargo, tiene muchos problemas, incluyendo una ventana tan corta como dentro de las tres horas después de la aparición de la enfermedad, complicaciones hemorrágicas, etc. En Japón se usa un eliminador de radicales libres, la edaravona, para terapia de protección del cerebro. Aunque la edaravona puede usarse en concomitancia con tPA, no se han obtenido resultados clínicos suficientes.

De acuerdo con lo anterior, existe una fuerte necesidad de un agente farmacéutico que tenga un mecanismo de acción novedoso, o de un neuroprotector para prevenir la degeneración o incapacitación neuronal a partir de sus etiologías tales como función mitocondrial anormal, etc.

[Documento No Patente 1] Ann. N.Y. Acad. Sci. 991: 111-119 (2003)

[Divulgación de la invención]

[Problema resuelto por la invención]

[0006]

Un objetivo de la presente invención es suministrar un compuesto novedoso que inhiba la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o proteja las neuronas de dopamina de la enfermedad misma, suprimiendo por tanto la progresión de la disfunción neurológica, de manera que se prolongue el periodo de tiempo hasta que la L-dopa sea administrada a la vez que mejora también la función neuronal.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un agente que sea útil para tratar enfermedades que induzcan la muerte celular, y más específicamente, proporcionar un agente que tenga eficacia para tratar la enfermedad de Alzheimer, o mejorar la disfunción o déficits neurológicos inducidos por apoplejía cerebral.

[Medios para resolver el problema]

[0007]

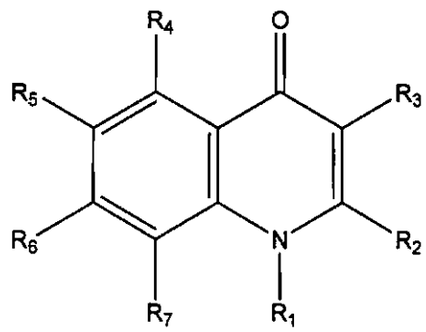
Los presentes inventores condujeron una investigación extensa para alcanzar los objetivos antes mencionados. Como consecuencia, tuvieron éxito en producir un compuesto representado por la fórmula (1) que se muestra más abajo, el

cual protege y mejora la función mitocondrial, y/o protege las neuronas y repara la función neuronal. La presente invención ha sido completada con base en los hallazgos anteriores.

[0008]

La invención provee un compuesto de quinolona, un proceso para producir el mismo, y una composición farmacéutica tal como se define en los siguientes Ítems 1 a 23.

Ítem 1. Un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1):



(1)

o una sal del mismo,

en donde R_1 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(7) hidroxi alquilo inferior,

(8) hidroxi alquilo inferior protegido,

(9) hidroxi alcanoilo inferior,

(10) hidroxi alcanoilo inferior protegido,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxi,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxi,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi protegido, y fosfono que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior,

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior,

(13) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, o

(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(6) hidroxi alquilo inferior,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

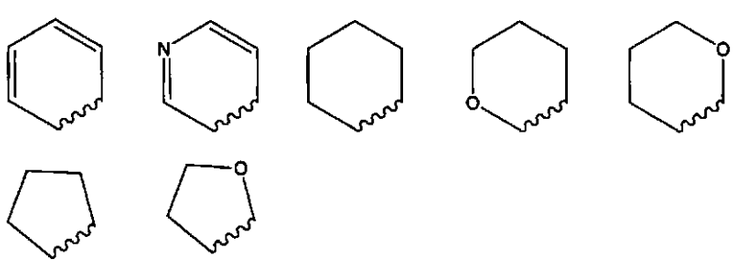
(13) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o más grupos morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

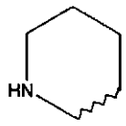
R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_4 y R_5 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o un grupo representado por la siguiente fórmula



teniendo el grupo opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y grupos oxo;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior;

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_6 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y

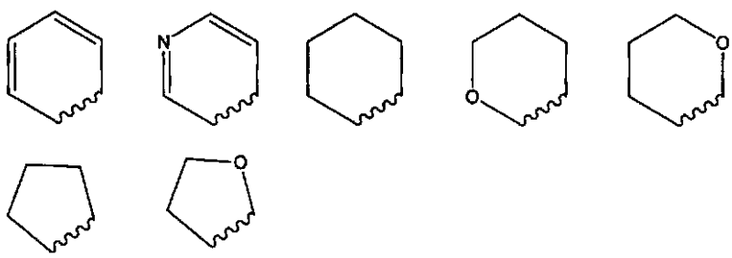
(11) pirrolidinilo; y

R_6 y R_7 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

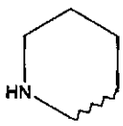


Ítem 2. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde:

R_4 y R_5 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o un grupo representado por la siguiente fórmula



teniendo el grupo opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior o grupos oxo.

Ítem 3. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 2, en donde:

R_1 representa:

(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(4) alquenilo inferior,
(5) alcanoilo inferior,
(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,
(7) hidroxi alquilo inferior,
(8) fenil alcoxi inferior alquilo inferior,
(9) hidroxi alcanoilo inferior,
(10) fenil alcoxi inferior alcanoilo inferior,
(11) alquiltio inferior alquilo inferior,
(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,
(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, dos grupos alquilo inferior,
(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,
(24) carboxi alquilo inferior,
(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,
(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(27) morfolinil alquilo inferior,
(28) oxazepanil alquilo inferior,
(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo amino,
(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,
(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo sobre el anillo de piperidina,
(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,
(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente dos grupos oxo sobre el anillo de isoindolina,
(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,
(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, un

sustituyente seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfonoalquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente tres grupos hidroxi y un grupo hidroxi alquilo inferior, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior, o

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(6) hidroxi alquilo inferior,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

Ítem 4. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 3, en donde
R_1 representa:
(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(24) carboxi alquilo inferior,
(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,
(27) morfolinil alquilo inferior,
(28) oxazepanil alquilo inferior,
(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un alcoxi inferior alquilo inferior,
(31) piperidil alquilo inferior,
(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un morfolinil alquilo inferior, o
(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior;
R_2 representa:
(1) hidrógeno, o
(2) alquilo inferior,
R_3 representa fenilo, tienilo, o furilo, en donde:
el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un grupo alcoxi inferior,
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa alcoxi inferior.

Ítem 5. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde
$R_{\square}$ y $R_{\square}$ pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o

Ítem 6. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 5, en donde

R_1 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior, o

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno,

R_3 representa fenil en donde el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un grupo alcoxi inferior;

R_4 representa alquilo inferior, o alcoxi inferior; y

R_5 representa hidrógeno.

Ítem 7. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde

R_1 representa:

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(7) hidroxi alquilo inferior,

(8) fenil alcoxi inferior alquilo inferior,

(9) hidroxi alcanoilo inferior,

(10) fenil alcoxi inferior alcanoilo inferior,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior, o

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los

siguientes sustituyentes (1) a (14):
(1) alquilo inferior,
(2) alcoxi inferior,
(3) alcanoilo inferior,
(4) halógeno,
(5) hidroxi,
(6) hidroxi alquilo inferior,
(7) hidroxi alcoxi inferior,
(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,
(11) pirrolidinilcarbonilo,
(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,
(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y
(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,
(2) alcoxi inferior,
(3) hidroxi alcoxi inferior,
(4) benciloxi alcoxi inferior,
(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,
(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,
(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,
(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

Ítem 8. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 7, en donde

R_1 representa:

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(8) benciloxi alquilo inferior,

(10) benciloxi alcanoilo inferior,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, pirazolilo, o pirimidinilo,

en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1), (2), (4), (5), (7), (8), (10), (11), y (12):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo, y

(12) carbamoil alcoxi inferior;

R_4 representa halógeno;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (2), (7), (8) y (11):

(2) alcoxi inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi, y

(11) pirrolidinilo.

Ítem 9. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde

R_1 representa:

(1) hidrógeno, o

(2) alquilo inferior;

R_2 representa:

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior,

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con

halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior,
(13) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, o
(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):
(1) alquilo inferior,
(2) alcoxi inferior,
(3) alcanoilo inferior,
(4) halógeno,
(5) hidroxi,
(6) hidroxi alquilo inferior,
(7) hidroxi alcoxi inferior,
(8) hidroxi protegido alcoxi inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,
(11) pirrolidinilcarbonilo,
(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,
(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y
(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):
(1) hidrógeno,
(2) alcoxi inferior,
(3) hidroxi alcoxi inferior,
(4) benciloxi alcoxi inferior,
(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,
(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,
(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,
(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

Ítem 10. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 9, en donde

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa:

(3) alcanoilo inferior,
(4) hidroxi alquilo inferior,
(5) carboxi,
(6) alcoxi inferior carbonilo,
(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,
(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,
(9) morfolinil alquilo inferior,
(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,
(11) diazepanil alquilo inferior,
(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior, o
(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, en donde:
el fenilo representado por R_3 es sustituido con un grupo alcoxi inferior,
R_4 representa halógeno;
R_5 representa hidrógeno;
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa alcoxi inferior.

Ítem 11. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde

R_1 representa:

(1) hidrógeno, o

(2) alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (7), (8), (9), (10), (12), (13) y (14):

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) benciloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y

(11) pirrolidinilo.

Ítem 12. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 11, en donde

R_1 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, en donde:

el fenilo representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (7) a (14):

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) benciloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno;

R_5 representa hidrógeno;

R_6 representa hidrógeno; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (2) y (11):

(2) alcoxi inferior; y

(11) pirrolidinilo.

Ítem 13. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 1, en donde

R_1 representa:

(1) hidrógeno o

(2) alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, en donde:

el fenilo representado por R_3 es sustituido con un alcoxi inferior,

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (4), (6), (9) y (10):

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior, y
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior.

Ítem 14. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Ítem 13, en donde

R_1 representa hidrógeno;
R_3 representa fenilo, en donde:
el fenilo representado por R_3 puede ser sustituido con un alcoxi inferior,
R_4 representa halógeno;
R_5 representa hidrógeno;
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (4), (6), (9), (10) y (11):
(4) benciloxi alcoxi inferior,
(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

Ítem 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de uno cualquiera de los Ítems 1 a 14 o una sal del mismo como un ingrediente activo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ítem 16. Un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial, comprendiendo el agente como un ingrediente activo un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de uno cualquiera de los Ítems 1 a 14 o una sal del mismo.

Ítem 17. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el Ítem 16, en donde la enfermedad neurodegenerativa es seleccionada del grupo consistente de Enfermedad de Parkinson, Síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, perlesía supranuclear progresiva, aquinesia pura, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Pick, enfermedad de prión, degeneración

corticobasal, enfermedad difusa corporal de Lewy, Enfermedad de Huntington, acantocitosis corea, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, tremor esencial, mioclonus esencial, Síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación por distonía musculorum, atetosis, tortícolis espasmódica, Síndrome de Meige, perlesía cerebral, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Segawa, Síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxonal, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelar, atrofia cerebral cortical, Atrofia cerebelar tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelar, atrofia olivopontocerebelar hereditaria, Enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, Enfermedad de Gerstmann-Starussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, Síndrome de Roussy-Levy, Síndrome de May-White, ataxia cerebelar congénita, ataxia hereditaria episódica, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrópica, perlesía bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, Enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesis espástica hereditaria, syringomyelia, syringobulbia, Malformación de Arnold-Chiari, Síndrome de Stiffman, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, Síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, Síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionados del grupo consistente de infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción asociada o déficits neurológicos.

Ítem 18. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el Ítem 16, en donde la enfermedad inducida por disfunción neurológica es seleccionada del grupo consistente de lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daños por radiación, y una enfermedad desmielinizante seleccionada del grupo consistente de esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y Síndrome de Guillain-Barré.

Ítem 19. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con el Ítem 16 , en donde la enfermedad inducida por deterioro de función mitocondrial se seleccionados del grupo consistente de Síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, Enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, Síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía,

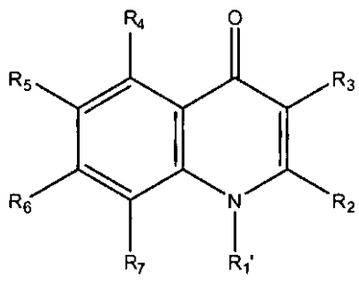
demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonus, retinopatía, MNGIE, enfermedad ANT1, Enfermedad de Twinkle, Enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia infantil fatal en complejo IV, deficiencia mitocondrial de ADN, síndrome de deficiencia mitocondrial de ADN, Encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO), Síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidoemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, desorden de depresión mayor, desorden bipolar I, desorden bipolar II, episodios mixtos, desórdenes distímicos, depresión atípica, desórdenes afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, desorden depresivo breve recurrente, depresión depresión/crónica intratable, depresión doble, y fallo renal agudo.

Ítem 20. Un agente profiláctico y/o terapéutico que comprende como ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de los Ítems 1 a 14 o una sal del mismo, siendo usado el agente profiláctico y/o terapéutico para tratar o prevenir enfermedades isquémicas del corazón y/o disfunción asociada, fallo cardiaco, miocardosis, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, riñón policítico, enfermedad cística medular, necrosis medular córtica, nefrosclerosis maligna, fallo renal, encefalopatía hepática, fallo del hígado, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, embolia pulmonar, bronquiectasis, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tópica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

Ítem 21. Uso de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de uno cualquiera de los Ítems 1 a 20 o una sal del mismo como un fármaco.

Ítem 22. Un método para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial, que comprende administrar un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) del Ítem 1 o una sal del mismo a un humano o un animal.

Ítem 23. Un proceso para producir un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1b):

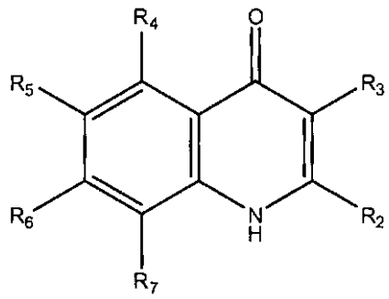


(1b)

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se definió en el Ítem 1, y R_1' es un grupo representado por R_1 como se define en Ítem 1 diferente de hidrógeno, o una sal del mismo; comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

R_1'□X_2

en donde X_2 representa un grupo que sufre la misma reacción de sustitución que un halógeno o un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula:



en donde R_2,R_3,R_4,R_5,R_6 y R_7 son como se definió en el Ítem 1.

[0017]

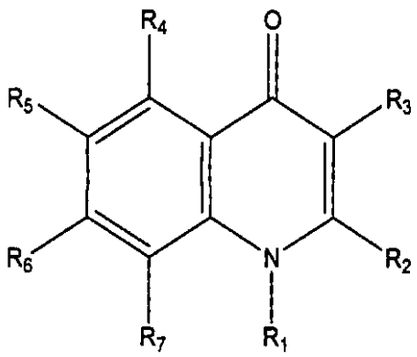
Una realización adicional del compuesto de quinolona representado por la fórmula (1) es como sigue:

[0018]

Fórmula (1):

[0019]

[Chem. 5]



(1)

[0020]

en donde R_1 representa:

(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(4) alquenilo inferior,
(5) alcanoilo inferior,
(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,
(7) hidroxi alquilo inferior,
(8) fenil alcoxi inferior alquilo inferior,
(9) hidroxi alcanoilo inferior,
(10) fenil alcoxi inferior alcanoilo inferior,
(11) alquiltio inferior alquilo inferior,
(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos, y preferiblemente dos, grupos alquilo inferior;
(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,
(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos, y preferiblemente dos, grupos alquilo inferior,
(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo amino,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo sobre el anillo de piperidina,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente dos grupos oxo sobre el anillo de isoindolina,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, uno o dos sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, hidroxi protegido, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno a cuatro, y preferiblemente cuatro, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo; y, más preferiblemente, tetrahidropiranilo que tiene tres grupos hidroxi y un grupo hidroxi alquilo inferior, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi;

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior, o

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(6) hidroxi alquilo inferior,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

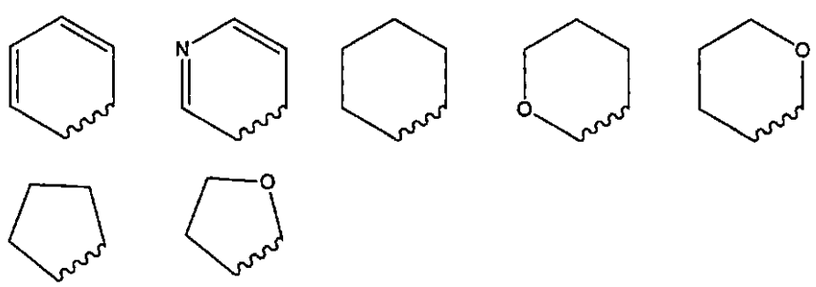
R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_4 y R_5 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

[0021]

[Chem. 6]

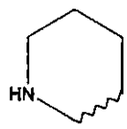


[0022]

o un grupo representado por la siguiente fórmula

[0023]

[Fórmula 7]



[0024]

grupo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior u oxo;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior;

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y

(11) pirrolidinilo; y

R_6 y R_7 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

[0025]

[Chem. 8]



[0026]

A continuación se describen realizaciones preferidas de diversas definiciones usadas aquí e incluidas en el alcance de la invención.

[0027]

El término "inferior" se refiere a un grupo que tiene 1 a 6 carbonos (preferiblemente 1 a 4 carbonos) a menos que se especifique otra cosa.

[0028]

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

[0029]

Ejemplos de grupos alquenilo inferiores incluyen grupos rectos o ramificados C_{2-6} alquenilo con 1-3 dobles enlaces, incluyendo ambas formas, cis y trans. Ejemplos de los mismos incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, etc.

[0030]

Ejemplos de grupos C_3-C_8 cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

[0031]

Las unidades estructurales C_3-C_8 cicloalquilo de los grupos C_3-C_8 cicloalquiloxi son como se describe más arriba.

[0032]

Ejemplos de grupos C_3-C_8 cicloalquil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) C_3-C_8 grupo(s) cicloalquilo descritos más arriba.

[0033]

Ejemplos de grupos alcoxi inferiores incluyen grupos rectos o ramificados C_{1-6} (preferiblemente C_{1-4}) alcoxi tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

[0034]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo alcoxi inferior(es) descritos más arriba.

[0035]

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

[0036]

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

[0037]

Ejemplos de grupos alcoxi inferiores sustituidos con halógeno incluyen los grupos alcoxi inferiores que tiene de uno a siete átomo(s) de halógeno, preferiblemente uno a tres átomo(s) de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc.

[0038]

Ejemplos de grupos alquiltio inferior incluyen grupos alquiltio en donde la unidad estructural alquilo es el grupo alquilo inferior mencionado más arriba.

[0039]

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

[0040]

Ejemplos de grupos alcanoilo inferior sustituidos con halógeno incluyen los grupos alcanoilo inferior que tienen de uno a siete átomo(s) de halógeno, preferiblemente uno a tres átomo(s) de halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, bromoacetilo, dibromoacetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoropropionilo, pentafluoropropionilo, 3-clorobutanoilo, 3,3,3-triclorobutanoilo, 4-clorobutanoilo, etc.

[0041]

Ejemplos de grupos hidroxi protegidos incluyen los grupos alquilo inferior descritos más arriba, los grupos alcanoilo inferior descritos más arriba, grupos fenil (inferior) alquilo (tales como bencilo, 4-metoxibenzilo, tritilo, etc.), grupos tetrahidropiranilo, etc.

[0042]

Ejemplos de grupos hidroxi alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi.

[0043]

Ejemplos de grupos alquilo hidroxi protegidos inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupos hidroxi protegidos descritos más arriba.

[0044]

Ejemplos de grupos amino alcanoilo inferior incluyen los grupos alcanoilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino.

[0045]

Ejemplos de grupos hidroxi alcanoilo inferior incluyen los grupos alcanoilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi.

[0046]

Ejemplos de grupos alcanoilo inferior hidroxi protegidos incluyen los grupos alcanoilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupos(s) hidroxi protegidos descritos más arriba.

[0047]

Ejemplos de grupos fosfono alcanoilo inferior incluyen los grupos alcanoilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) fosfono protegidos.

[0048]

Las unidades estructurales fosfono alcanoilo inferior de los grupos fosfono alcanoiloxi inferior son como se describe más arriba.

[0049]

Ejemplos de grupos fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) fosfono alcanoiloxi inferior descritos más arriba.

[0050]

Ejemplos de grupos amino alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino.

[0051]

Ejemplos de grupos carboxi alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) carboxi.

[0052]

Ejemplos de grupos carbamoil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) carbamoil.

[0053]

Ejemplos de grupos alcanoilo inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcanoilo inferior.

[0054]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcoxi inferior(es).

[0055]

Ejemplos de grupos fosfono alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) fosfono.

[0056]

Ejemplos de grupos alquiltio inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alquiltio inferior descritos más arriba.

[0057]

Las unidades estructurales alcanoilo inferior de los grupos alcanoilo inferior amino son como se describe más arriba.

[0058]

Ejemplos de grupos alcanoilo inferior amino alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcanoilo inferior amino descritos más arriba.

[0059]

Las unidades estructurales amino alquilo inferior de los grupos amino alquiltio inferior son como se describe más arriba.

[0060]

Ejemplos de grupos amino alquiltio inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino alquiltio inferior descritos más arriba.

[0061]

Las unidades estructurales hidroxi alquilo inferior de los grupos hidroxi alquiltio inferior son como se describe más arriba.

[0062]

Ejemplos de grupos hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi alquiltio inferior descritos más arriba.

[0063]

Las unidades estructurales carboxi alquilo inferior de los grupos carboxi alquiltio inferior son como se describe más arriba.

[0064]

Ejemplos de grupos carboxi alquiltio inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) carboxi alquiltio inferior descritos más arriba.

[0065]

Las unidades estructurales alcoxi inferior de los grupos alcoxi inferior carbonil son como se describe más arriba.

[0066]

Las unidades estructurales alcoxi inferior carbonil de los grupos alcoxi inferior carbonil amino son como se describe más arriba.

[0067]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior carbonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcoxi inferior carbonilo descritos más arriba.

[0068]

Las unidades estructurales alcoxi inferior carbonil alquilo inferior de los grupos alcoxi inferior carbonil alquiltio inferior son como se describe más arriba.

[0069]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior carbonil alquiltio inferior alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcoxi inferior carbonil alquiltio inferior descritos más arriba.

[0070]

Las unidades estructurales alquilo inferior de los grupos alquiltio inferior carbonil son como se describe más arriba.

[0071]

Las unidades estructurales amino alcanoilo inferior de los grupos amino alcanoiloxi inferiorson como se describe más arriba.

[0072]

Ejemplos de grupos amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino alcanoilo inferior oxi.

[0073]

Ejemplos de grupos amino alquiltio inferior carbonilo incluyen los grupos alquiltio inferior carbonil que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino.

[0074]

Ejemplos de grupos amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) amino alquiltio inferior carbonilo descritos más arriba.

[0075]

Ejemplos de grupos benzoiloxi alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres grupo(s) (preferiblemente uno) benzoiloxi.

Las unidades estructurales hidroxi alquilo inferior de los grupos hidroxi alquilo inferior sulfonil son como se describe más arriba.

[0076]

Ejemplos de grupos de hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi alquilo inferior sulfonilo descritos más arriba.

[0077]

Las unidades estructurales carboxi alquilo inferior de los grupos carboxi alquilo inferior sulfonil son como se describe más arriba.

[0078]

Ejemplos de grupos de carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior

incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres grupo(s) (preferiblemente uno) carboxi alquilo inferior sulfonilo descritos más arriba.

[0079]

Las unidades estructurales alcoxi inferior carbonil alquilo inferior de los grupos alcoxi inferior carbonil alquilo inferior sulfonil son como se describe más arriba.

[0080]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior carbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcoxi inferior carbonil alquilo inferior sulfonilo descritos más arriba.

[0081]

Las unidades estructurales alcanoilo inferior alquilo inferior de los grupos alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil son como se describe más arriba.

[0082]

Ejemplos de grupos de alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonilo descritos más arriba.

[0083]

Ejemplos de grupos hidroxi alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi.

[0084]

Ejemplos de grupos alcoxi inferiores hidroxi protegidos incluyen los grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) hidroxi protegido descritos más arriba.

[0085]

Ejemplos de grupos carboxi alcoxi inferiores incluyen grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) carboxi.

[0086]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior carbonil alcoxi inferiores incluyen grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupos alcoxi inferior carbonilo descritos más arriba.

[0087]

Ejemplos de grupos carbamoil alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) carbamoilo.

[0088]

Ejemplos de grupos alcoxi inferior alcoxi inferiores incluyen los grupos alcoxi inferiores que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) alcoxi inferior(es) descritos más arriba.

[0089]

Ejemplos de grupos piperazinil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinilo.

[0090]

Ejemplos de grupos piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinil alquilo inferior sulfonilo en donde las unidades estructurales piperazinil alquilo inferior son como se describe más arriba.

[0091]

Ejemplos de grupos piperazinil carbonil alquilo inferior sulfonilo incluyen los grupos alquilo inferior sulfonil que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinil carbonil.

[0092]

Ejemplos de grupos piperazinil carbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinil carbonil alquilo inferior sulfonilo descritos más arriba.

[0093]

Ejemplos de grupos piperazinilo alcoxi inferior carbonilo incluyen los grupos alcoxi inferior carbonilo que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinilo.

[0094]

Ejemplos de grupos piperazinilo alcoxi inferior carbonil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperazinilo alcoxi inferior carbonil.

[0095]

Ejemplos de grupos morfolinil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) morfolinilo.

[0096]

Ejemplos de grupos oxazepanilo alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) oxazepanilo.

[0097]

Ejemplos de grupos piperidil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo

inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) piperidil.

[0098]

Ejemplos de grupos azetidil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) azetidil.

[0099]

Ejemplos de grupos isoindolil alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) isoindolil.

[0100]

Ejemplos de grupos diazepanilo alquilo inferior incluyen los grupos alquilo inferior que tienen de uno a tres (preferiblemente uno) grupo(s) diazepanilo.

[0101]

El proceso para producir el compuesto de la invención se describe más abajo en detalle.

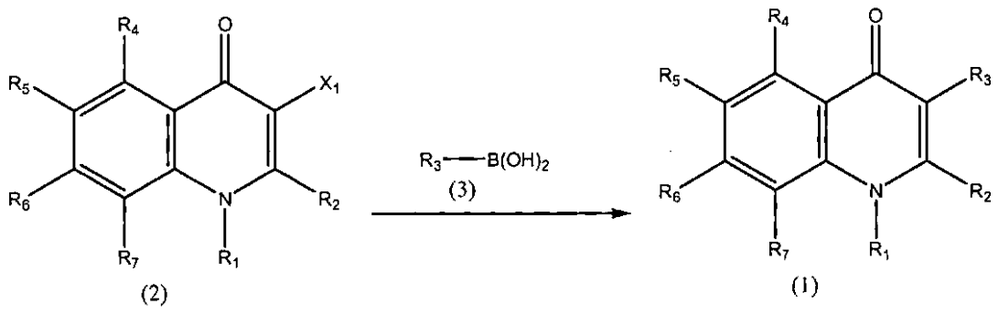
[0102]

El compuesto de quinolona representado por la Fórmula General (1) (en lo sucesivo también denominado Compuesto (1)) puede ser producido por diversos métodos; por ejemplo, por un método de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción 1 ó 2.

Esquema de reacción 1

[0103]

[Chem. 9]



[0104]

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define más arriba, y X_1 representa un átomo de halógeno.

Ejemplos de átomos de halógeno representados por X_1 incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0105]

Grupos salientes preferibles en la reacción incluyen halógenos. Entre éstos, el yodo es particularmente preferible.

[0106]

El compuesto (1) puede producirse mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (2) con el compuesto representado por la Fórmula General (3) en un solvente inerte o sin usar ningún solvente, en la presencia o la ausencia de un compuesto básico, en la presencia de un catalizador de paladio.

[0107]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0108]

Los compuestos de paladio en la reacción no están particularmente limitados, sino que incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio tetravalente tales como hexacloropaladioato (IV) de sodio tetrahidrato y hexacloropaladioato (IV) de potasio; catalizadores de paladio divalente tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio(II), acetato de paladio(II), acetilacetonato de paladio(II), diclorobis(benzonitrilo)paladio(II), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorotetraamminepaladio(II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio(II), trifluoroacetato de paladio(II), y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II)-diclorometano; catalizadores de paladio con valencia cero tales como tris(dibencilideneacetona)2 paladio(0), complejo de tris(dibencilideneacetona)2 paladio(0) cloroformo, y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), etc. Estos compuestos de paladio son usados individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0109]

En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no tiene particularmente una limitación, pero se encuentra típicamente en el rango desde 0.000001 a 20 moles en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de

la Fórmula General (2). La cantidad del catalizador de paladio está preferiblemente en el rango desde 0.0001 a 5 moles en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la Fórmula General (2).

[0110]

Esta reacción ocurre ventajosamente en la presencia de un ligando adecuado. Ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil(BINAP), tri-o-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS). Estos ligandos son usados individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0111]

La proporción del catalizador de paladio y ligando no tiene particularmente una limitación. La cantidad del ligando es aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15 moles, por mol del catalizador de paladio.

[0112]

Diversas bases inorgánicas y orgánicas conocidas pueden usarse como compuestos básicos.

[0113]

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

[0114]

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

[0115]

Tales compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Compuestos básicos más preferibles en la reacción incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio.

[0116]

Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0.5 a 10 moles, preferiblemente 0.5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (2).

[0117]

En el anterior Esquema de reacción 1, el compuesto de la Fórmula General (3) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (2).

[0118]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0119]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. La reacción es alcanzada también por calentamiento a 100 a 200°C durante 5 minutos hasta 1 hora usando un reactor de microondas.

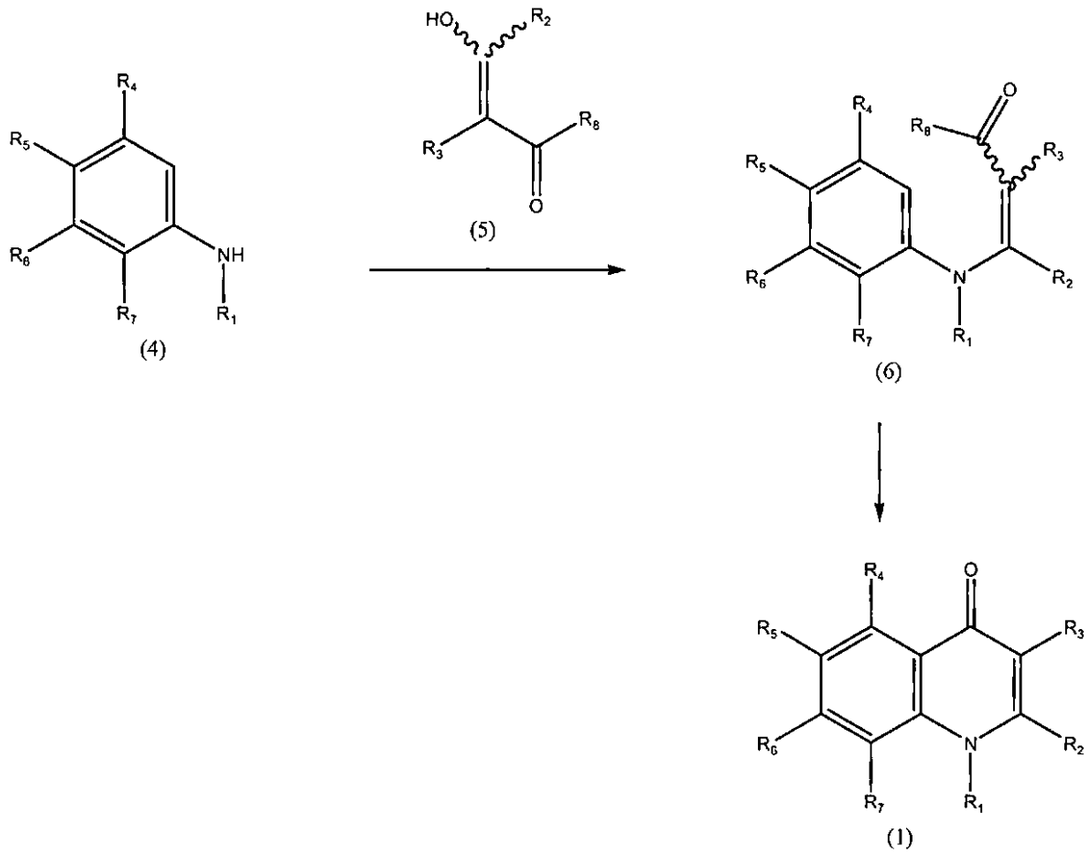
[0120]

El compuesto representado por la Fórmula General (3), el cual es usado como un material de partida en el Esquema de reacción 1 es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto representado por la Fórmula General (2) incluye un compuesto novedoso, y el compuesto es producido en concordancia con el Esquema de reacción 6 que se muestra más abajo.

[0121]

Esquema de reacción 2

[Chem. 10]



[0122]

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

El grupo alcoxi inferior representado por R_8 en la Fórmula General (5) tiene la misma definición como los descritos más arriba.

[0123]

El compuesto representado por las Fórmulas Generales (4) se hace reaccionar con el compuesto representado por la Fórmula General (5) en un solvente inerte o sin usar ningún solvente, en la presencia o la ausencia de un catalizador ácido, dando de ese modo un intermedio, el compuesto representado por la Fórmula General (6). Entonces, el compuesto **E1** resultante es ciclizado para producir el compuesto representado por la Fórmula General (1).

[0124]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofuran dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y

etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0125]

Pueden usarse diversas clases de catalizadores ácidos conocidos, incluyendo ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, trifluoruro de boro, intercambiadores de iones ácidos, etc. Estos catalizadores ácidos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0126]

Entre tales ácidos, se usan preferiblemente intercambiadores iónicos ácidos. Ejemplos de intercambiadores iónicos ácidos incluyen intercambiadores poliméricos de cationes del mercado tales como Lewatit S100, Zeo-karb 225, Dowex 50, Amberlite IR120, o Amberlyst 15 y polímeros de estireno ácido sulfónico; Lewatit PN, Zeo-karb 215 o 315, y condensados similares de ácido polisulfónico; Lewatit CNO, Duolite CS100, y resinas m-fenólicas de ácidos carboxílicos; o Permutit C, Zeo-karb 226 o Amberlite IRC 50, y poliacrilatos similares. De éstas, se prefiere particularmente la Amberlyst 15

[0127]

Un catalizador ácido se usa en general en una cantidad de 0.0001 a 100 moles, preferiblemente 0.5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

[0128]

En el Esquema de reacción 2, el compuesto de la Fórmula General (5) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

[0129]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0130]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C,

y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C. Durante la reacción, se lleva a cabo la eliminación azeotrópica del agua hasta que se termina la reacción de generación de agua. La reacción es usualmente terminada en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0131]

El proceso para producir el compuesto de la Fórmula General (1) vía una reacción de ciclización del compuesto intermediario compuesto representado por la Fórmula General (6) puede llevarse a cabo calentando el compuesto en un solvente tal como difenil éter, o calentando el compuesto en ausencia de un solvente. La reacción es llevada a cabo a 150 a 300°C durante 5 minutos hasta 2 horas.

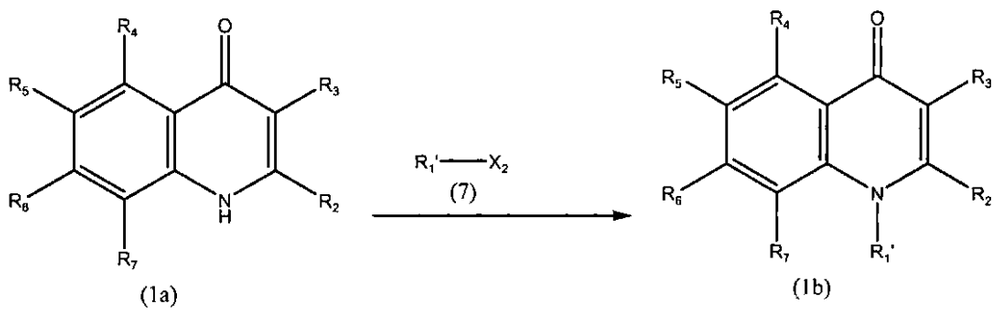
[0132]

El compuesto representado por la Fórmula General (4), usado como material de partida en el Esquema de reacción 2 descrito más arriba es un compuesto conocido o puede ser producido fácilmente usando un compuesto conocido. El compuesto representado por la Fórmula General (5) incluye un compuesto novedoso, y el compuesto es manufacturado de acuerdo con, por ejemplo, los métodos mostrados en el Esquema de reacción 4 y Esquema de reacción 5 descritos más abajo.

Esquema de reacción 3

[0133]

[Chem. 11]



(1a) (1b)

[0134]

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

Halógenos representados por X_2 en la Fórmula General (7) incluyen los átomos de halógeno descritos más arriba. Grupos que experimentan la misma

reacción de sustitución que la de los átomos de halógeno representado por X_2 incluyen grupos alcano inferior sulfoniloxi, grupos arilo sulfoniloxi, grupos aralquilo sulfoniloxi, etc.

[0135]

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

[0136]

Ejemplos de grupos arilo sulfoniloxi incluyen naftil sulfoniloxi y fenil sulfoniloxi opcionalmente sustituidos sobre un anillo fenilo con uno a tres sustituyente(s) seleccionados del grupo consistente de grupos C_{1-6} alquilo rectos o ramificados, grupos C_{1-6} alcoxi rectos o ramificados, grupos nitro, y átomos de halógeno como un sustituyente(s). Ejemplos de grupos fenil sulfoniloxi opcionalmente sustituidos con el sustituyente de más arriba(s) incluyen fenil sulfoniloxi, 4-metilfenil sulfoniloxi, 2-metilfenil sulfoniloxi, 4-nitrofenil sulfoniloxi, 4-metoxifenil sulfoniloxi, 2-nitrofenil sulfoniloxi, 3-clorofenil sulfoniloxi, etc. Ejemplos de grupos de naftil sulfoniloxi incluyen α-naftil sulfoniloxi, β-naftil sulfoniloxi, etc.

[0137]

Ejemplos de grupos aralquilo sulfoniloxi incluyen grupos fenil-sustituidos rectos o ramificados C_{1-6} alcano sulfoniloxi que pueden tener, sobre el anillo fenilo, uno a tres sustituyente(s) seleccionados del grupo consistente de grupos rectos o ramificados C_{1-6} alquilo, grupos rectos o ramificados C_{1-6} alcoxi, un grupo nitro y átomos de halógeno como un sustituyente(s); y grupos naftil-sustituidos rectos o ramificados C_{1-6} alcano sulfoniloxi. Ejemplos de grupos alcano sulfoniloxi sustituidos con el grupo(s) fenil antes mencionado incluyen bencil sulfoniloxi, 2-feniletil sulfoniloxi, 4-fenilbutil sulfoniloxi, 4-metilbencil sulfoniloxi, 2-metilbencil sulfoniloxi, 4-nitrobencil sulfoniloxi, 4-metoxibencil sulfoniloxi, 3-clorobencil sulfoniloxi, etc. Ejemplos de grupos alcano sulfoniloxi sustituidos con el grupo(s) naftilo antes mencionado incluyen grupo(s) α-naftilmetil sulfoniloxi, β-naftilmetil sulfoniloxi, etc.

[0138]

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

[0139]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0140]

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas.

[0141]

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

[0142]

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

[0143]

Tales compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Compuestos básicos más preferibles usados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

[0144]

Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0.5 a 10

moles, preferiblemente 0.5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (1a).

[0145]

En el Esquema de reacción 1, el compuesto de la Fórmula General (7) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, preferiblemente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (1a).

[0146]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0147]

La reacción generalmente ocurre a 0°C hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0148]

El compuesto representado por la Fórmula General (7), el cual es usado como un material de partida en el Esquema de reacción 3 es un compuesto conocido fácilmente disponible.

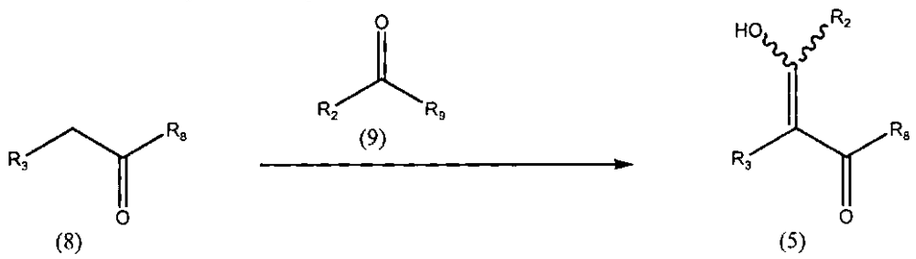
[0149]

El compuesto (5) y el compuesto (2), que son los materiales de partida del compuesto de la invención, incluyen compuestos novedosos, y pueden ser producidos por métodos diversos; por ejemplo, por métodos de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacciones 4 a 6.

Esquema de reacción 4

[0150]

[Chem. 12]



[0151]

en donde R_2, R_3, y R_8 son como se define más arriba, y R_9 representa

un grupo alcoxi inferior.

El grupo alcoxi inferior representado por R_9 en la Fórmula General (9) tiene la misma definición como los descritos más arriba.

[0152]

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

[0153]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0154]

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas.

[0155]

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

[0156]

Bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina,

1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

[0157]

Estos compuestos básicos son usados individualmente o en combinaciones de dos o más. Ejemplos más preferibles de compuestos básicos usados en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.

[0158]

Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (8).

[0159]

En el Esquema de reacción 4, el compuesto de la Fórmula General (9) se usa en general en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (8).

[0160]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0161]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

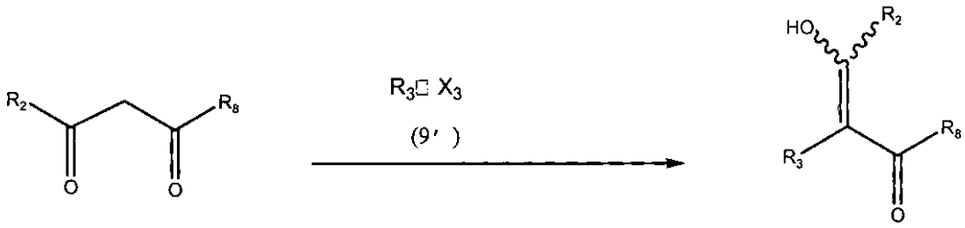
[0162]

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (8) y (9), que son usados como materiales de partida en el Esquema de reacción 4, son compuestos conocidos de fácil consecución.

Esquema de reacción 5

[0163]

[Chem. 13]



(8′)

(5)

[0164]

en donde R_2, R_3, y R_8 son como se define más arriba, y X_3 representa un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno representado por X_3 en la Fórmula General (9') tiene la misma definición como los descritos más arriba.

[0165]

El compuesto representado por la Fórmula General (5) puede producirse mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula General (8') con el compuesto representado por la Fórmula General (9') en un solvente inerte o sin usar ningún solvente, en la presencia de un compuesto básico tal como carbonato de cesio y un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre.

[0166]

Ejemplos preferibles de solventes inertes incluyen solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0167]

La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de amino ácidos tales como L-prolina.

[0168]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0169]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0170]

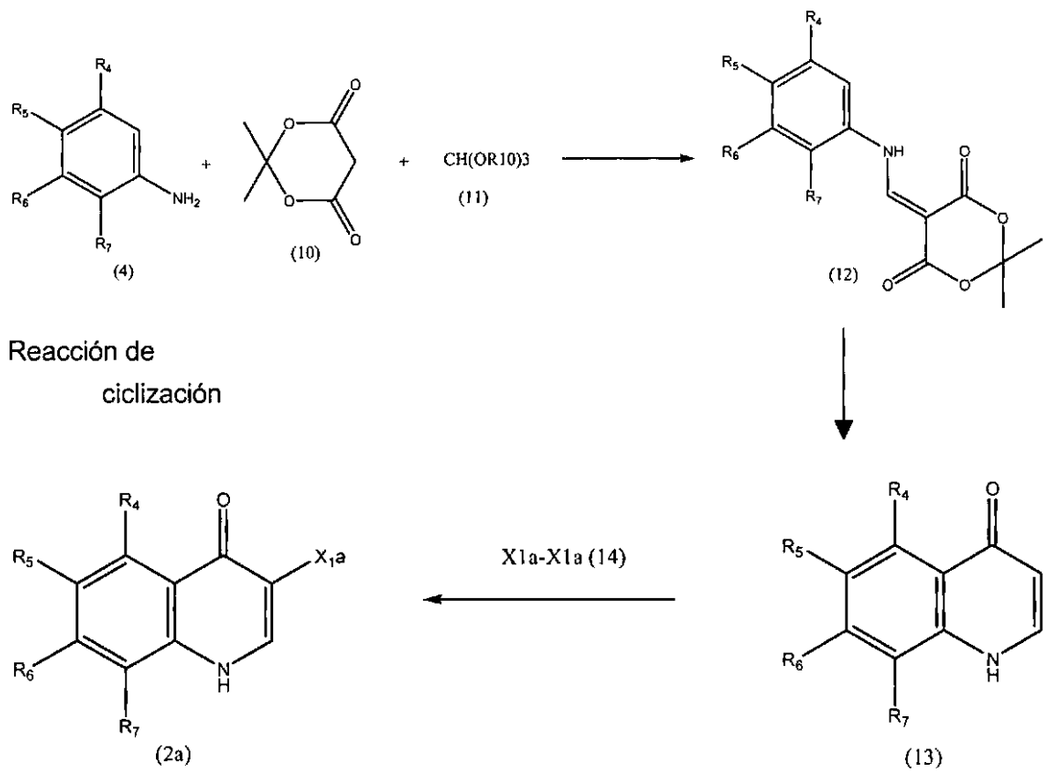
Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (8') y (9') usados como materiales de partida en el Esquema de reacción 5 descritos más arriba son compuestos conocidos, o pueden ser producidos fácilmente usando compuestos conocidos.

[0171]

Esquema de reacción 6

[0172]

[Chem. 14]



[0173]

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

El grupo alquilo inferior representado por R_{10} y un átomo de halógeno representado por X_{1a} tiene las mismas definiciones como los descritos más arriba.

El compuesto representado por la Fórmula General (12) puede ser producido por la reacción de condensación de los compuestos representados por las

Fórmulas Generales (4), (10), y (11) en un solvente inerte o sin usar ningún solvente.

[0174]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. El compuesto representado por la Fórmula General (11) puede ser usado como un solvente en lugar de los solventes mencionados más arriba. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0175]

En el Esquema de reacción 6, el compuesto de la Fórmula General (10) se usa en general en una cantidad de al menos 1 mol, de preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (4).

[0176]

El compuesto representado por la Fórmula General (11) es usado en una cantidad que excede la del compuesto de la Fórmula General (10).

[0177]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0178]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0179]

El compuesto representado por la Fórmula General (13) puede ser producido por la reacción de ciclización del compuesto representado por la Fórmula General (12) en un solvente inerte o sin usar ningún solvente.

[0180]

Ejemplos de solventes inertes incluyen éteres tales como difenil éter.

[0181]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0182]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 300°C, y preferiblemente a 150 a 300°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0183]

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

[0184]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0185]

Como un compuesto básico, pueden usarse diversas bases inorgánicas y diversas bases orgánicas.

[0186]

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

[0187]

Bases orgánicas incluyen, por ejemplo, metal alcalino alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio,

etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), etc.

[0188]

Tales compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más. Compuestos básicos más preferibles usados en la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio, etc.

[0189]

Un compuesto básico se usa en general en una cantidad de 0.5 a 10 moles, preferiblemente 0.5 a 6 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (13).

[0190]

En el Esquema de reacción 6, el compuesto de la Fórmula General (14) se usa en general en una cantidad de al menos 0.5 moles, de preferencia aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 moles, por mol del compuesto de la Fórmula General (13).

[0191]

La reacción puede llevarse a cabo bajo presión normal, bajo atmósferas de gases inertes incluyendo nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

[0192]

La reacción generalmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

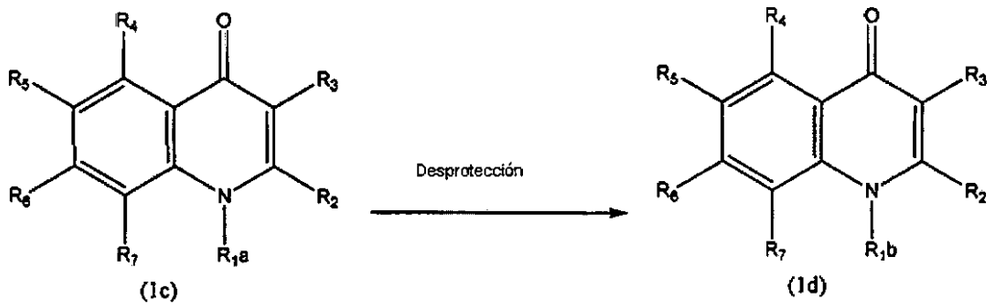
[0193]

Los compuestos representados por las Fórmulas Generales (10), (11) y (14), que son usados como materiales de partida en el Esquema de reacción 6, son compuestos conocidos de fácil consecución.

Esquema de reacción 7

[0194]

[Chem. 15]



(1c) (1d)

[0195]

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define más arriba; R_1a representa un fosfono alquilo como grupo inferior que tiene uno o más grupos protectores de hidroxi, un fosfono alcanoiloxi inferioralquilo como grupo inferior que tiene uno o más grupos protectores de hidroxi, o un benzoiloxi alquilo como grupo inferior que tiene uno o más grupos fosfono sustituidos con uno o más grupos protectores de hidroxi sobre el anillo bencénico; y R_1b representa un grupo fosfono alquilo inferior, un grupo fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior, o un benzoiloxi alquilo como grupo inferior que tiene uno o más grupos fosfono sobre el anillo bencénico.

El compuesto (1d) puede ser producido por la desprotección del grupo protector de hidroxi del compuesto (1c) en un solvente inerte o sin usar ningún solvente.

[0196]

Ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, y etilen glicol dimetil éter; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo. El compuesto representado por la Fórmula General (1c) también puede ser usado como solvente en lugar de los solventes anteriores. Estos solventes inertes pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

[0197]

Esta reacción se lleva a cabo mediante un método convencional tal

como hidrolisis o reducción.

[0198]

La hidrólisis es llevada a cabo preferiblemente en la presencia de bases o ácidos incluyendo un ácido de Lewis.

[0199]

Ejemplos adecuados de bases incluyen bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos (e.g., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (e.g., hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio), carbonatos de metales alcalinos (e.g., carbonato de sodio, carbonato de potasio), carbonatos de metales alcalinotérreos(e.g., carbonato de magnesio, carbonato de calcio), hidrógeno carbonatos de metal alcalino (e.g., hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio); y bases orgánicas tales como trialquil aminas (e.g., trimetilamina, trietilamina), picolina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-en, y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno.

[0200]

Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos (e.g., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético) y ácidos inorgánicos(e.g., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico). La desprotección usando ácidos de Lewis tales como ácidos trihaloacéticos (e.g., ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético) se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un eliminador de cationes (e.g., anisol, fenol). En la reacción, pueden usarse también un ácido o una base líquidos como solvente.

[0201]

La temperatura de reacción no está limitada y la reacción se lleva acabo usualmente bajo enfriamiento o calentamiento.

[0202]

Los métodos de reducción aplicables a la reacción de eliminación incluyen reducción química y reducción catalítica.

[0203]

Agentes reductores adecuados para uso en la reducción química son una combinación de un metal (e. g., estaño, zinc, hierro) o compuestos metálicos (e. g., cloruro de cromo, acetato de cromo) y un ácido orgánico o inorgánico (e. g. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico).

[0204]

Catalizadores adecuados para uso en la reducción catalítica son catalizadores convencionales tales como catalizadores de platino (e.g. placas de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino), catalizadores de paladio (e.g. paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio -carbono, paladio coloidal, paladio-sulfato de bario, paladio-carbonato de bario), catalizadores de níquel (e.g. níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney), catalizadores de cobalto (e.g. cobalto reducido, cobalto Raney), catalizadores de hierro (e.g. hierro reducido, hierro Raney), catalizadores de cobre (e.g. cobre reducido, cobre Raney, cobre Ullman), y similares.

[0205]

La reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente convencional que no influya adversamente en la reacción, tales como agua; un alcohol tal como metanol, etanol, trifluoroetanol, o etilenglicol; un éter tal como acetona, dietiléter, dioxano, o tetrahidrofurano; a hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, cloruro de metileno, o cloruro de etileno; un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; piridina; cualquier otro solvente orgánico; o una mezcla de estos solventes. La reacción usualmente ocurre a temperatura ambiente hasta 200°C, y preferiblemente a temperatura ambiente hasta 150°C, y se completa en general en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

[0206]

Adicionalmente, las condiciones para la reacción de desprotección de los grupos protectores de hidroxi no se limitan a las condiciones de reacción descritas más arriba. Por ejemplo, las reacciones descritas por T. W. Green y P. G. M. Wuts (Protective Groups en Organic Synthesis, 4th edition) y John Wiley & Sons (New York, 1991, P.309) pueden aplicarse también el proceso de la reacción.

[0207]

Los compuestos de partida usados en cada unos de los esquemas de reacción descritos más arriba pueden incluir sales adecuadas, y los compuestos objetivo obtenidos a través de cada una de las reacciones pueden formar sales adecuadas. Estas sales preferibles incluyen las siguientes sales preferibles del compuesto (1).

[0208]

Sales adecuadas del compuesto (1) son sales farmacológicamente permisibles que incluyen, por ejemplo, sales de bases inorgánicas tales como metal sales incluyendo metal alcalino sales (e.g., sales de sodio, sales de potasio, etc.) y

sales de metales alcalinotérreos (e.g., sales de calcio, sales de magnesio, etc.), sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (e.g., carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, etc.), hidrógeno carbonatos de metal alcalino (e.g., hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, etc.), e hidróxidos de metales alcalinos (e.g., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, etc.); sales de bases orgánicas tales como trialquilamina(inferior) (e.g., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-(inferior)alquil-morfolina (e.g., N-metilmorfolina, etc.), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), y trishidroximetil amino metano; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, y glutamato.

[0209]

Además, compuestos en una forma en la cual se añadió un solvato (por ejemplo, hidrato, etanolato, etc.) a los materiales de partida y el compuesto objetivo mostrado en cada uno de los esquemas de reacción, también están incluidos en cada una de las fórmulas generales. Los hidratos pueden ser mencionados como un solvato preferible.

[0210]

Cada uno de los compuestos objetivo obtenidos de acuerdo con los anteriores esquemas de reacción pueden ser aislados y purificados de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción primero, ejecutando un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción crudo, y sometiendo luego el producto de reacción crudo a un proceso usual de purificación tal como cromatografía de columna, recristalización, etc.

[0211]

El compuesto representado por la Fórmula General (1) de acuerdo con la presente invención de forma natural incluye isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos, e isómeros similares.

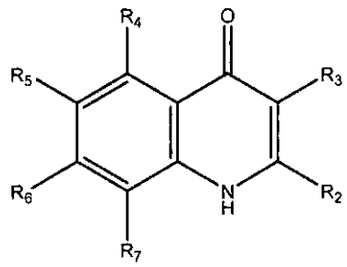
[0212]

Los siguientes puntos deben ser resaltados con respecto al compuesto

de la Fórmula General (1), mostrado más arriba. Específicamente, cuando R_1 de la Fórmula General (1) representa un átomo de hidrógeno, el compuesto incluye a tautómero del anillo de quinolona. Esto es, en el compuesto de quinolona de la Fórmula General (1), cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno (1'),

[0213]

[Chem. 16]



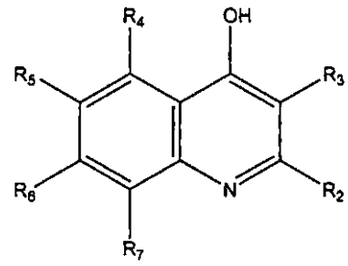
(1')

[0214]

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define más arriba, el compuesto del tautómero puede ser representado por la fórmula (1"),

[0215]

[Chem. 17]



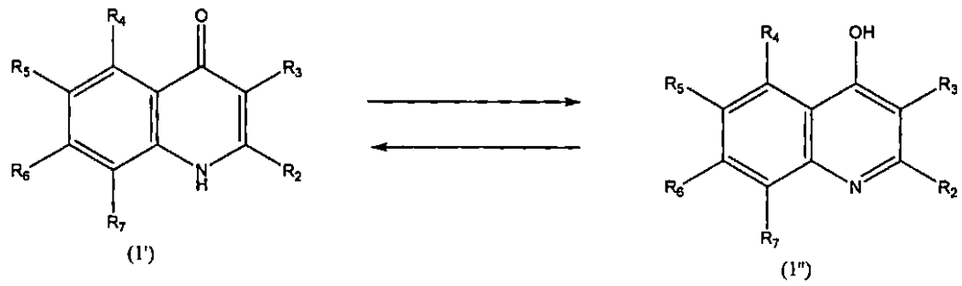
(1")

[0216]

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define más arriba. Esto es, ambos compuestos representados por las fórmulas (1') y (1") están en el estado de equilibrio tautomérico representado por la siguiente fórmula de balance.

[0217]

[Chem. 18]



(1') (1")

[0218]

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define más arriba.

Tal tautomerismo entre un compuesto de 4-quinolona y un compuesto de 4-hidroxiquinolina es conocido técnicamente, y es obvio para una persona experta en el arte que ambos tautómeros descritos más arriba son balanceados de forma mutuamente intercambiable.

[0219]

Por lo tanto, el compuesto representado por la Fórmula General (1) de la presente invención de forma natural incluye los tautómeros como se menciona más arriba.

[0220]

En la especificación, la fórmula de constitución del compuesto de 4-quinolona como una fórmula de constitución del objetivo o del material de partida incluyendo compuestos de tales tautómeros.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos representados por la fórmula (1), excepto que uno o más átomos están reemplazados por uno o más átomos que tienen masas atómicas o números de masa específicos. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F, y ^{36}Cl. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, que incluyen los isótopos descritos más arriba y/o otros isótopos de otros átomos, por ejemplo, aquéllos en los que se incorporan radioisótopos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en pruebas de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Los isótopos Tritiados (i.e., ^{3}H), y carbono-14 (i.e., ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (i.e., ^{2}H) pueden generar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica mayor, por

ejemplo, una vida media in vivo incrementada, o requerimientos reducidos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden en general ser preparados sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado, fácilmente disponible, por un reactivo no marcado isotópicamente de acuerdo con el método divulgado en los esquemas de más arriba y/o en los Ejemplos más abajo.

[0221]

El compuesto de la Fórmula General (1) y la sal del mismo son usados en la forma de preparaciones farmacéuticas generales. Las preparaciones se obtienen usando diluyentes o excipientes típicamente empleados tales como agentes de relleno, extensores, aglomerantes, agentes de humectación, desintegrantes, surfactantes, lubricantes, etc. La forma de tales preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse de acuerdo con el propósito de la terapia. Ejemplos típicos incluyen tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.), y similares.

[0222]

Para formar tabletas, puede usarse cualquiera de diversos vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglomerantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarina, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de la desintegración; bases de amonio cuaternario; lauril sulfato de sodio y otros promotores de la absorción; glicerol, almidón y otros agentes de humectación; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilen glicol y otros lubricantes; etc. Adicionalmente, tales tabletas pueden ser recubiertas con materiales de recubrimiento típicos según se requiera, para preparar, por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas con película de recubrimiento, tabletas de capa doble o múltiple, etc.

[0223]

Para formar píldoras, pueden usarse cualquiera de los vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglomerantes; laminarina, agar y otros desintegrantes; etc.

[0224]

Para formar píldoras, pueden usarse cualquiera de los vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Ejemplos de los mismos incluyen polietilen glicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

[0225]

Pueden prepararse cápsulas mezclando el compuesto activo principal con los vehículos mencionados más arriba para incluir el primero dentro de una cápsula de gelatina, cápsula de gelatina blanda o similares.

[0226]

Para formar una inyección, se esteriliza una solución, suspensión o emulsión y se hace preferiblemente isotónica a la sangre. Puede emplearse cualquiera de los diluyentes ampliamente usados para formar la inyección. Ejemplos de tales diluyentes incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilen glicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, etc.

[0227]

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

[0228]

La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General (1) y la sal de los mismos incluida en la preparación farmacéutica de la presente invención no está limitada y puede seleccionarse adecuadamente entre un amplio rango. La proporción es en general aproximadamente 0.1 a aproximadamente 70 % en peso, de preferencia aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 % en peso de la preparación farmacéutica.

[0229]

La ruta de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no tiene particularmente una limitación, y la preparación se administra por una ruta adecuada para la forma de la preparación, la edad del paciente, sexo y otras condiciones, y para la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente. Las inyecciones son administradas por vía intravenosa, individualmente o como mezcla con transfusiones de inyección típicas tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o individualmente por vía intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

[0230]

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

[0231]

El uso del compuesto de la presente invención en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas del receptor de la dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, preparaciones promotoras de la velocidad de liberación de la dopamina, agentes anticolinárgicos centrales, y similares pueden alcanzar efectos tales como reducción de la dosificación, mejora de los efectos secundarios, eficacia terapéutica incrementada, etc., los cuales no son alcanzados mediante las terapias conocidas.

[Efecto de la invención]

[0232]

Los compuestos de la invención protegen y mejoran la función mitocondrial, yo protegen las neuronas y reparan la función neuronal, y por lo tanto son efectivos en el tratamiento o prevención de enfermedades, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, y enfermedades inducidas por deterioro de función mitocondrial.

[0233]

Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen Enfermedad de Parkinson, Síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, perlesía supranuclear progresiva, aquinesia pura, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Pick, enfermedad de prión, degeneración corticobasal, enfermedad difusa corporal de Lewy, Enfermedad de Huntington, acantocitosis corea, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, tremor esencial, mioclonus esencial, Síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación por distonía musculorum, atetosis, tortícolis espasmódica, Síndrome de Meige, perlesía cerebral, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Segawa, Síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxonal, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelar, atrofia cerebral cortical, Atrofia cerebelar tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelar, atrofia olivopontocerebelar hereditaria, Enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, Enfermedad de Gerstmann-Starussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, Síndrome de Roussy-Levy, Síndrome de May-White, ataxia cerebelar congénita, ataxia hereditaria episódica, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrópica, perlesía bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, Enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesis espástica hereditaria, syringomyelia, syringobulbia, Malformación de Arnold-Chiari, Síndrome de Stiffman, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, Síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, Síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral (e.g., infarto cerebral y hemorragia cerebral) y/o disfunción o déficits neurológicos asociados con apoplejía cerebral.

[0234]

Ejemplos de enfermedades inducidas por disfunción neurológica incluyen lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daños por radiación, y enfermedades desmielinizantes (e.g., esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y Síndrome de Guillain-Barré).

[0235]

Ejemplos de enfermedades inducidas por deterioro de función mitocondrial incluyen Síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, Enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, Síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía,

demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonus, retinopatía, MNGIE, Enfermedad ANT1, Enfermedad de Twinkle, Enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia infantil fatal en complejo IV, deficiencia mitocondrial de ADN, síndrome de deficiencia mitocondrial de ADN, Encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO), Síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidoemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, desorden de depresión mayor, desorden bipolar I, desorden bipolar II, episodios mixtos, desórdenes distímicos, depresión atípica, desórdenes afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, desorden depresivo breve recurrente, depresión depresión/crónica intratable, depresión doble y fallo renal agudo.

Además de lo anterior, el compuesto de la invención es efectivo en la prevención o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades isquémicas del corazón (e.g., infarto del miocardio y/o disfunción asociada, arritmia, angina pectoris, oclusión después de PTCA, etc.) y/o disfunción asociada, fallo cardiaco, miocardosis, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, enfermedad de riñón policítico, enfermedad cística medular, necrosis medular córtica, nefrosclerosis maligna, fallo renal, encefalopatía hepática, fallo del hígado, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, embolia pulmonar, bronquiectasis, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tópica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

El compuesto de la invención puede lograr efectos hasta ahora no alcanzados por terapias conocidas, tales como dosis reducida, efectos secundarios reducidos, y efectos terapéuticos potenciados, cuando se administra en combinación con preparaciones de L-dopa, agonistas de receptor de dopamina, inhibidores enzimáticos del metabolismo de la dopamina, preparaciones promotoras de la rata de liberación de la dopamina, agentes anticolinérgicas centrales, inhibidores de colinasterasa, antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato glutamato, u otros agentes usados en terapia trombolítica, terapia de cerebral edema, terapia para protección del cerebro, terapia antitrombótica y terapia de dilución del plasma sanguíneo.

[0236]

Algunos de los Compuestos (1) de la invención o sales de los mismos exhiben solubilidad notablemente alta en, por ejemplo, agua.

[0237]

En particular el compuesto (1d) o una sal del mismo exhibe solubilidad notablemente alta en, por ejemplo, agua.

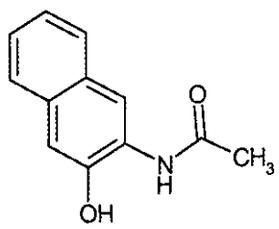
[Descripción de realizaciones]

[0238]

En lo sucesivo aquí, la presente invención es descrita en más detalle con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Pruebas Farmacológicas.

[0239]

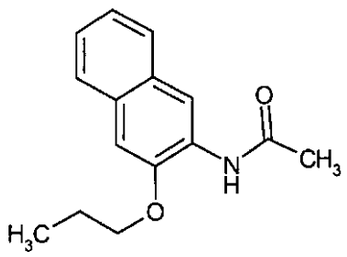
Ejemplo de referencia 1



Producción de *N*-(3-hidroxinaftalen-2-il) acetamida

Una solución de acetona (60 ml) de 3-amino-2-naftol (5.0 g, 31.4 mmol) fue agregada a una solución acuosa (20 ml) de carbonato de sodio (4.77 g, 34.5 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo-agua, y se agregó luego cloruro de acetilo (2.27 ml, 32.0 mmol) a la mezcla gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 4 horas y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico 2N a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 3. El material insoluble generado fue separado, lavado con agua, y luego secado, dando un polvo blanco de *N*-(3-hidroxinaftalen-2-il) acetamida (4.9 g, rendimiento: 78%).

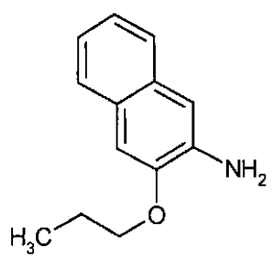
Ejemplo de referencia 2



Producción de *N*-(3-propoxinaftalen-2-il) acetamida

N-(3-Hidroxinaftalen-2-il) acetamida (4.87 g, 24.2 mmol) se suspendió en acetonitrilo (50 ml). Una solución de 1-yodopropano (4.52 g, 26.6 mmol) en acetonitrilo(40 ml) y carbonato de potasio (4.35 g, 31.5 mmol) fueron agregados, y la mezcla resultante fue agitada por 3 horas mientras se calentaba bajo reflujo. La mezcla fue enfriada entonces a temperatura ambiente y concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, seguido por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 20 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de *N*-(3-propoxinaftalen-2-il) acetamida (5.64 g, rendimiento: 96%).

Ejemplo de referencia 3

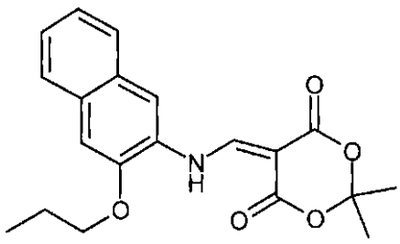


Producción de 3-propoxinaftalen-2-ilamina

N-(3-Propoxinaftalen-2-il) acetamida (2.5 g, 10.2 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.2 ml) a la misma, y la mezcla resultante fue agitada por 4 horas mientras se calentaba bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 5N (12.5 ml) a la misma para ajustar su pH a 11, seguida por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada

hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 3-propoxinaftalen-2-ilamina (2.05 g, rendimiento: 100%).

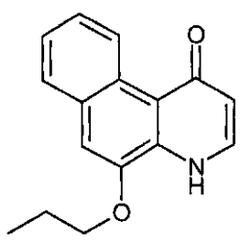
Ejemplo de referencia 4



Producción de 2,2-dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino)metilen][1,3]dioxano-4,6-diona

Se agregó ácido de Meldrum (2.59 g, 17.9 mmol) a metil ortoformiato (16 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba bajo reflujo. Se añadió 3-Propoxinaftalen-2-ilamina (2.5 g, 12.4 mmol) a la misma, y la mezcla resultante fue agitada por 4 horas mientras se calentaba bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para recristalizar el residuo desde metanol, dando un polvo pardo claro de 2,2-dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino)metilen][1,3]dioxano-4,6-diona (4.19 g, rendimiento: 95%).

Ejemplo de referencia 5

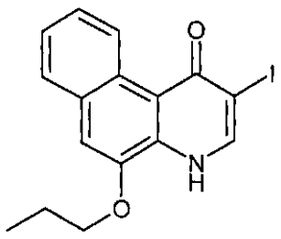


Producción de 5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

Se agregó 2,2-Dimetil-5-[(3-propoxinaftalen-2-ilamino)metilen][1,3]dioxano-4,6-

diona (4.19 g, 11.7 mmol) a difenil éter (15 ml), y la mezcla fue calentada con una manta de calentamiento y luego se mantuvo bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 70 : 1 → 9 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo pardo oscuro de 5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (3.15 g, rendimiento: 61%).

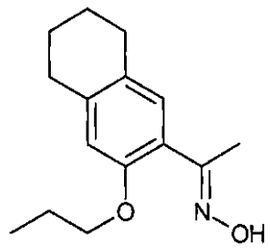
Ejemplo de referencia 6



Producción de 2-yodo-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

Se suspendió 5-Propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (2.66 g, 10.5 mmol) en DMF (20 ml). Se agregaron Carbonato de potasio (1.63 g, 11.8 mmol) y yodo (2.95 g, 11.6 mmol) a la suspensión, seguidos por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre una solución acuosa de tiosulfato de sodio (9.14 g, 100 ml), seguido por agitación durante 5 minutos. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y se agitó. A continuación, el material insoluble fue recolectado por filtración, y el filtrado fue separado a continuación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agregó al material insoluble recolectado, seguido por purificación usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 20 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo pardo claro de 2-yodo-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (3.48 g, rendimiento: 87%).

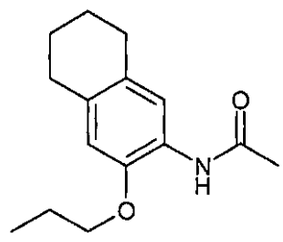
Ejemplo de referencia 7



Producción de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona oxima

1-(3-Propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (8.88 g, 38.2 mmol) se disolvió en un solvente mixto de cloroformo (20 ml) y metanol (80 ml). Se agregaron Hidroxilamina clorhidrato (4.05 g, 58.2 mmol) y piridina (9.46 ml, 117 mmol) a la solución y se agitó durante 16 horas mientras se calentaba bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregaron ácido clorhídrico 2N (30 ml) y agua al residuo, seguido por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 5 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona oxima (8.87 g, rendimiento: 94%).

Ejemplo de referencia 8

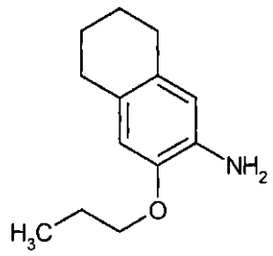


Producción de *N*-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) acetamida

Se agregó cloruro de indio (1.19 g, 5.39 mmol) a una solución en acetonitrilo (150 ml) de 1-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona oxima (8.87 g, 35.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas mientras se calentaba bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, seguido por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada hasta

sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 3 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de *N*-(3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) acetamida (8.65 g, rendimiento: 98%).

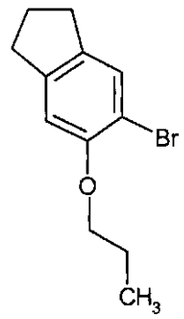
Ejemplo de referencia 9



Producción de 3-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina

3-Propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamina se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

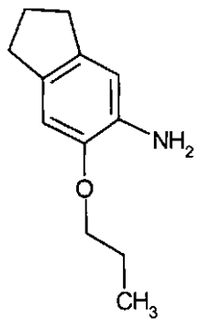
Ejemplo de referencia 10



Producción de 5-bromo-6-propoxiindano

5-Bromo-6-propoxiindano se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2.

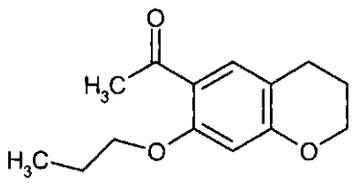
Ejemplo de referencia 11



Producción de 6-propoxi-indan-5-ilamina

A una solución de 5-bromo-6-propoxiindan (8.24 g, 32.2 mmol) en tolueno (80 ml) se agregaron benzofenona imina (6.40 g, 35.3 mmol) como solución en tolueno (40 ml), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (742 mg, 0.8 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS, 936 mg, 1.6 mmol), y carbonato de cesio (15.72 g, 48.3 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 47 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua y solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica fue sometida a secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo generado se disolvió en dietil éter (130 ml). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (25 ml) a la solución, seguido por agitación durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 5N (72 ml) a la mezcla de reacción para ajustar su pH a 11, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo generado se purificó entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 90 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa de color pardo claro de 6-propoxi-indan-5-ilamina (1.02 g, rendimiento: 17%).

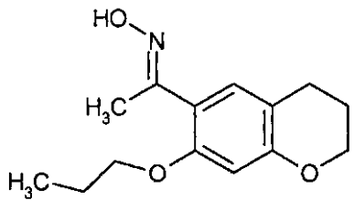
Ejemplo de referencia 12



Producción de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona

1-(7-Hidroxicroman-6-il)etanona (3.0 g, 15.6 mmol) se disolvió en DMF (20 ml). Se añadió hidruro de sodio (60% en base de aceite, 686 mg, 1.1 peso equivalente) a la misma mientras se enfriaba con hielo, y luego se agitó durante 10 minutos. Se agregó 1-yodopropano (2.92 g, 1.1 peso equivalente) a la mezcla y luego se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 1 : 0 → 0 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona (4.2 g, rendimiento: cuantitativo).

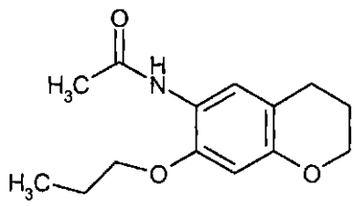
Ejemplo de referencia 13



Producción de 1-(7-propoxicroman-6-il)etanona oxima

1-(7-Propoxicroman-6-il)etanona oxima se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7.

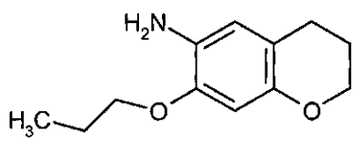
Ejemplo de referencia 14



Producción de *N*-(7-propoxicroman-6-il) acetamida

N-(7-propoxicroman-6-il) acetamida se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

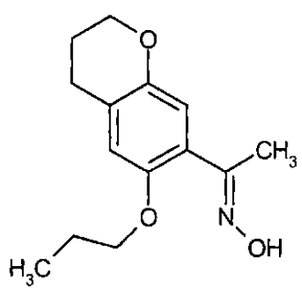
Ejemplo de referencia 15



Producción de 7-propoxicroman-6-ilamina

7-Propoxicroman-6-ilamina se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

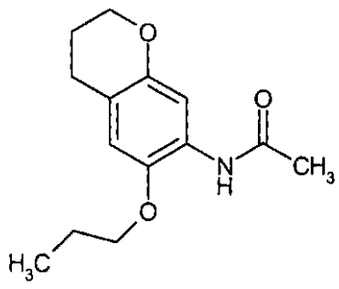
Ejemplo de referencia 16



Producción de 1-(6-propoxicroman-7-il)etanona oxima

1-(6-Propoxicroman-7-il)etanona oxima se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7.

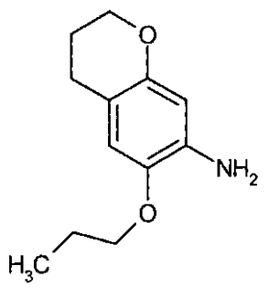
Ejemplo de referencia 17



Producción de *N*-(6-propoxicroman-7-il) acetamida

N-(6-Propoxicroman-7-il) acetamida se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

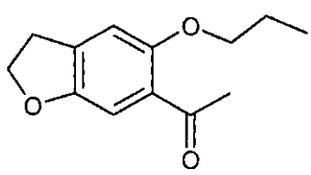
Ejemplo de referencia 18



Producción de 6-propoxicroman-7-ilamina

6-Propoxicroman-7-ilamina se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

Ejemplo de referencia 19

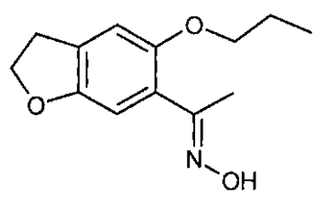


Producción de 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona

1-(5-Propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona se produjo de la misma

manera que en el Ejemplo de referencia 12.

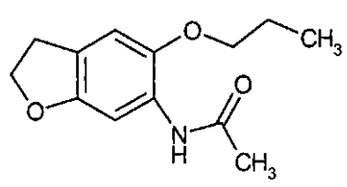
Ejemplo de referencia 20



Producción de 1-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona oxima

1-(5-Propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanona oxima se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7.

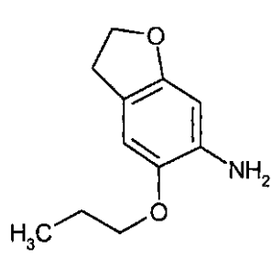
Ejemplo de referencia 21



Producción de *N*-(5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il) acetamida

N-(5-Propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-il) acetamida se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8.

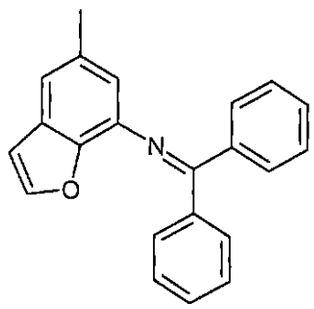
Ejemplo de referencia 22



Producción de 5-propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-ilamina

5-Propoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-ilamina se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

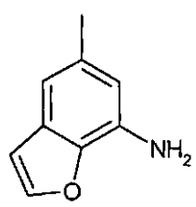
Ejemplo de referencia 23



Producción de benzhidriliden(5-metilbenzofuran-7-il)amina

A 7-bromo-5-metilbenzofuran (9.71 g, 46 mmol) como solución en tolueno (100 ml) se agregaron benzofenona imina (10.25 g, 56 mmol) como solución en tolueno (55 ml), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (1.1 g, 1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP, 2.1 g, 3.45 mmol), y t-butóxido de sodio (3.1 g, 31 mmol). La mezcla resultante fue agitada entonces durante 4 horas mientras se calentaba bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron agua y solución saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica fue sometida a secado sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 10 : 1). El solvente fue eliminado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla de benzhidriliden(5-metilbenzofuran-7-il) amina (17.9 g, rendimiento: 81%).

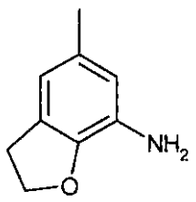
Ejemplo de referencia 24



Producción de 5-metilbenzofuran-7-ilamina

Se disolvió benzhidriliden(5-metilbenzofuran-7-il)amina (17.9 g, 0.57 mmol) en THF (150 ml). Se añadió ácido clorhídrico 5N (50 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 5N (40 ml) a la mezcla de reacción, seguido por extracción usando acetato de etilo. El extracto fue lavado secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 50 : 1 → 10 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa de color pardo oscuro de 5-metilbenzofuran-7-ilamina (2.5 g, rendimiento: 30%).

Ejemplo de referencia 25



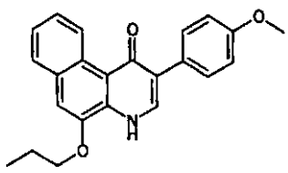
Producción de 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilamina

Se agregaron 5-Metilbenzofuran-7-ilamina (1.3 g, 8.8 mmol) y paladio carbono al 10% (500 mg) en etanol (50 ml), seguido por ejecución de reducción catalítica a temperatura ambiente bajo presión normal. El catalizador fue retirado por filtración a través de celita, y el filtrado obtenido fue condensado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilamina (1.15 g, rendimiento: 87%).

Ejemplo 1

[0240]

[Chem. 19]



[0241]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

A una solución de benceno (50 ml) que contenía 3-propoxinaftalen-2-ilamina (2.05 g, 10.18 mmol) y etil α-(hidroximetilen)-4-metoxifenilacetato (2.29 g, 10.3 mmol) se agregó 350 mg de Amberlyst 15 (Sigma-Aldrich). La mezcla resultante fue calentada bajo reflujo durante 21 horas usando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue enfriada entonces a temperatura ambiente, se filtró para retirar la resina, y luego el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó difenil éter (2.2 ml) al residuo, y la mezcla fue entonces calentada con una manta de calentamiento y se agitó durante 1.5 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1 → 60 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida para recristalizar el residuo desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-metoxifenil) -5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (1.55 g, rendimiento: 42%).

Punto de fusión: 172-174°C

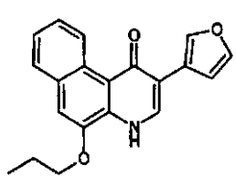
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, s), 10.24-10.28 (1H, m), 11.60 (1H, brs).

[0242]

Ejemplo 2

[0243]

[Chem. 20]



[0244]

Producción de 2-furan-3-il-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-on.

Se suspendió 3-Yodo-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (1.06 g, 2.79 mmol) en dimetoxietano (20 ml). Ácido furan-3-borónico (354 mg, 3.16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II)-diclorometano en complejo ($PdCl_2(DPPF)\cdot CH_2Cl_2$, 123 mg, 0.11 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (4.0 ml) fueron agregados en secuencia a la suspensión. La mezcla se agitó a 90 a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua a la misma, y la mezcla resultante fue sometida a extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 80 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, el residuo fue lavado con acetato de etilo y luego secado, dando un polvo pardo claro de 2-furan-3-il-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (430 mg, rendimiento: 48%).

Punto de fusión: 252-254°C

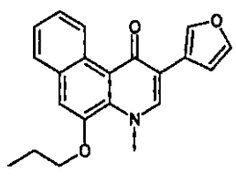
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.48-7.55 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84-7.89 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.71 (1H, s), 10.24-10.30 (1H, m), 11.80 (1H, brs).

[0245]

Ejemplo 3

[0246]

[Chem. 21]



[0247]

Producción de 2-furan-3-il-4-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

A una solución en DMF (5 ml) de 2-furan-3-il-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (300 mg, 0.94 mmol) se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 61 mg, 1.4 mmol), y luego la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió Yoduro de metilo (181 mg, 1.27 mmol) a la misma y la mezcla resultante fue

agitada a temperatura ambiente por 62 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante fue sometida a separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 90 : 1 → 80 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida para recristalizar el residuo desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo gris pálido de 2-furan-3-il-4-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (130 mg, rendimiento: 42%).

Punto de fusión: 165-167°C

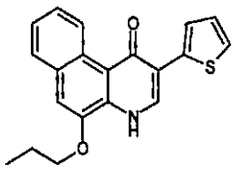
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.34-10.38 (1H, m).

[0248]

Ejemplo 4

[0249]

[Chem. 22]



[0250]

Producción de 5-propoxi-2-tiofen-2-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (etanol)

Punto de fusión: 298-300°C

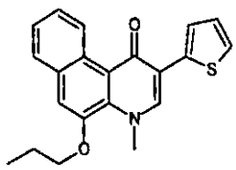
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.87-2.01 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J=3.9 Hz, 5.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.20-10.27 (1H, m), 11.95 (1H, brs).

[0251]

Ejemplo 5

[0252]

[Chem. 23]



[0253]

Producción de 4-metil-5-propoxi-2-tiofen-2-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 193-195°C

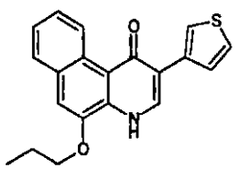
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.23 (3H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.32-10.36 (1H, m).

[0254]

Ejemplo 6

[0255]

[Chem. 24]



[0256]

Producción de 5-propoxi-2-tiofen-3-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido

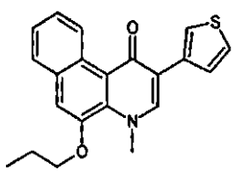
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.49-7.58 (4H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.34-8.36 (1H, m), 10.23-10.29 (1H, m), 11.71 (1H, brs).

[0257]

Ejemplo 7

[0258]

[Chem. 25]



[0259]

Producción de 4-metil-5-propoxi-2-tiofen-3-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco

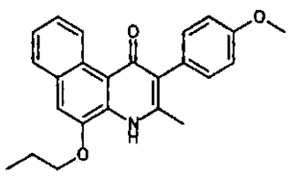
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.19 (3H, s), 7.44-7.57 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.38-8.40 (2H, brs), 10.30-10.34 (1H, m).

[0260]

Ejemplo 8

[0261]

[Chem. 26]



[0262]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -3-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

A una solución de benceno (38 ml) que contenía 3-propoxinaftalen-2-ilamina (600 mg, 2.98 mmol) y etil α-acetil-4-metoxifenilacetato (1.41 g, 5.96 mmol) se agregó 85 mg de Amberlyst 15 (Sigma-Aldrich). La mezcla resultante fue calentada bajo reflujo durante 20 horas usando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para retirar la resina, y luego el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó difenil éter (2.8 ml) al residuo, y la

mezcla fue entonces calentada con una manta de calentamiento y se agitó durante 70 minutos bajo reflujo. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, y luego se purificó directamente usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 80 : 1 → 70 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa (800 mg, rendimiento: 72%). Se agregaron acetato de etilo y *n*-hexano a la sustancia oleosa así obtenida para cristalizarla y luego se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-metoxifenil) -3-metil-5-propoxi-4H-benzo[f]quinolin-1-ona (290 mg).

Punto de fusión: 204-206°C

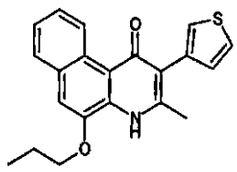
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.27 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=2.2 Hz, 6.5 Hz), 10.09-10.13 (1H, m), 10.79 (1H, brs).

[0263]

Ejemplo 9

[0264]

[Chem. 27]



[0265]

Producción de 3-metil-5-propoxi-2-tiofen-3-il-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando material de partida apropiado.

Polvo gris pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 186-188°C

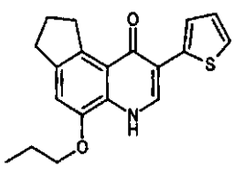
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.88-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.14 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=6.6 Hz), 10.07-10.11 (1H, m), 10.84 (1H, brs).

[0266]

Ejemplo 10

[0267]

[Chem. 28]



[0268]

Producción de 5-propoxi-8-tiofen-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo

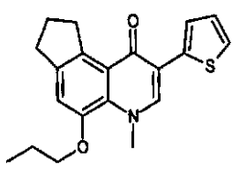
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.77-1.88 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.45 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.05 (1H, t, J=3.8 Hz), 7.13 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.31 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

[0269]

Ejemplo 11

[0270]

[Chem. 29]



[0271]

Producción de 6-metil-5-propoxi-8-tiofen-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

Polvo color naranja

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.77-1.85 (2H, m), 1.97-2.03 (2H,

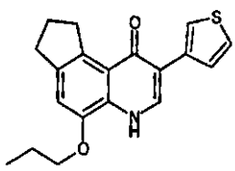
m), 2.84 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.49 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, t, J=3.8 Hz), 7.18 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.48 (1H, s).

[0272]

Ejemplo 12

[0273]

[Chem. 30]



[0274]

Producción de 5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido

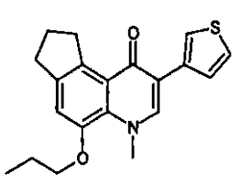
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.30-3.55 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.21-8.23 (1H, m), 11.18 (1H, d, J=5.8 Hz).

[0275]

Ejemplo 13

[0276]

[Chem. 31]



[0277]

Producción de 6-metil-5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido

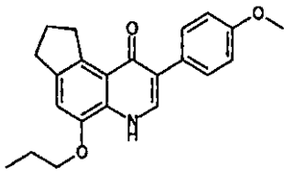
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.49 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.09 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.26-8.28 (2H, m).

[0278]

Ejemplo 14

[0279]

[Chem. 32]



[0280]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 206-208°C

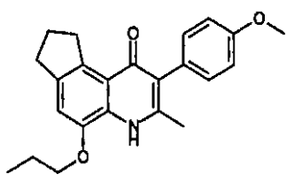
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.40 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=5.9 Hz), 11.06 (1H, d, J=5.8 Hz).

[0281]

Ejemplo 15

[0282]

[Chem. 33]



[0283]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -7-metil-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 223-225°C

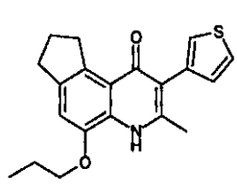
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.10 (1H, s), 10.30 (1H, brs).

[0284]

Ejemplo 16

[0285]

[Chem. 34]



[0286]

Producción de 7-metil-5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 260-262°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.87 (2H, m), 1.90-1.99 (2H,

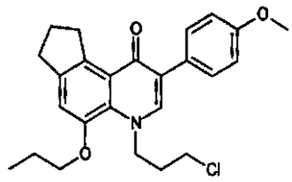
m), 2.31 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.32 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 10.35 (1H, brs).

[0287]

Ejemplo 17

[0288]

[Chem. 35]



[0289]

Producción de 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

A una solución en DMF (6 ml) de 8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (1.26 g, 3.60 mmol) se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 189 mg, 4.33 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. A la mezcla resultante se agregó 1-bromo-3-cloropropano (1.70 g, 10.8 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se sometió entonces a separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces. Después de ser secada sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 20 : 1 → 12 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa amarilla de 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (365 mg, rendimiento: 92%).

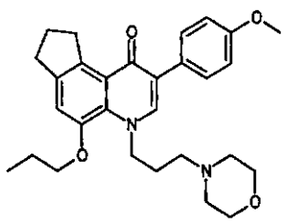
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.90-2.24 (6H, m), 2.91 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.45 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.83 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.71 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.58-7.62 (3H, m).

[0290]

Ejemplo 18

[0291]

[Chem. 36]



[0292]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -6-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

Una mezcla que contenía 6-(3-cloropropil)-8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta [a]naftalen-9-ona (700 mg, 1.64 mmol), morfolina (165 mg, 1.90 mmol), carbonato de potasio (341 mg, 2.47 mmol), yoduro de sodio (295 mg, 1.97 mmol) y dimetil formamida (3 ml) se agitó a 60°C durante 7 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguidos por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 70 : 1 → 50 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida para recristalizar el residuo desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo blanco de 8-(4-metoxifenil) -6-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona (295 mg, rendimiento: 38%).

Punto de fusión: 135-137°C

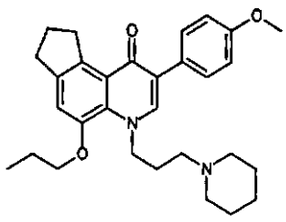
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.85 (4H, m), 1.96 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.04-2.15 (6H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.38-3.41 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.55 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s).

[0293]

Ejemplo 19

[0294]

[Chem. 37]



[0295]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -6-(3-piperidin-1-ilpropil)-5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta [a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

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

Punto de fusión: 99-101°C

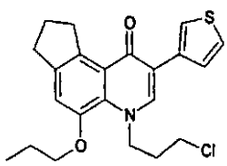
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20-1.50 (6H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.96 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.02-2.20 (6H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.53 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, s).

[0296]

Ejemplo 20

[0297]

[Chem. 38]



[0298]

Producción de 6-(3-cloropropil)-5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, m), 1.88-2.25 (6H, m), 2.91 (2H, t, J=7.6 Hz),

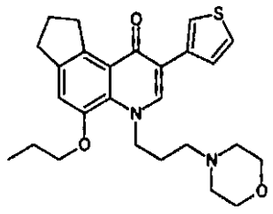
3.45 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.69 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.01-4.04 (2H, m), 4.74 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m).

[0299]

Ejemplo 21

[0300]

[Chem. 39]



[0301]

Producción de 6-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a] naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 163-165°C

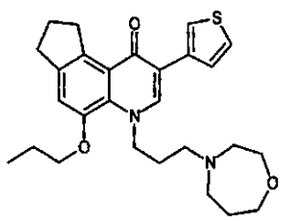
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.03-2.20 (6H, m), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.41-3.52 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.18 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.30 (1H, s).

[0302]

Ejemplo 22

[0303]

[Chem. 40]



[0304]

Producción de 6-(3-[1,4]oxazepan-4-ilpropil)-5-propoxi-8-tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a] naftalen-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 146-148°C

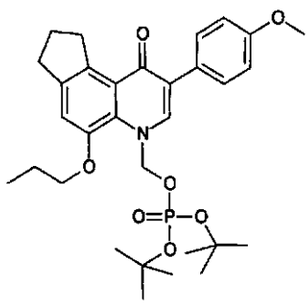
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60-1.64 (2H, m), 1.74-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.19 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.40-2.45 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.51-3.59 (6H, m), 4.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.23 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.27 (1H, s).

[0305]

Ejemplo 23

[0306]

[Chem. 41]



[0307]

Producción de fosfato de di-tert-butil 8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a] naftalen-6-ilmetilo

A una solución en DMF (10 ml) de 8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-1,2,3,6-tetrahidro-6-aza-ciclopenta [a]naftalen-9-ona (400 mg, 1.15 mmol) y yoduro de sodio (343 mg, 2.29 mmol) se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 74.9 mg, 1.72 mmol), y la mezcla fue agitada entonces durante 10 minutos a temperatura ambiente. a la mezcla resultante se agregó una solución en DMF (20 ml) de di-tert-butil clorometil fosfato (888 mg, 3.43 mmol), y la mezcla fue agitada entonces a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó hielo y agua a la misma, y luego la mezcla de reacción fue sometida a extracción usando acetato de

etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía líquida a presión media (NH sílica gel, *n*-hexano : acetato de etilo = 100 : 0 → 0 : 100). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando un polvo blanco de fosfato di-tert-butil 8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil (263 mg, rendimiento: 40%).

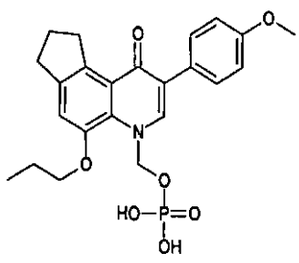
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.08-1.14 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (18H, s), 1.88-2.16 (4H, m), 2.88-2.95 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.60-3.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.30-6.35 (2H, d, J=12.4 Hz), 6.90-6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s).

[0308]

Ejemplo 24

[0309]

[Chem. 42]



[0310]

Producción de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil] monofosfato

Una solución en diclorometano (4 ml) de di-tert-butil 8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro -6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil éster (263 mg, 0.46 mmol) se enfrió con hielo, se agregaron ácido trifluoroacético (1.2 ml) y diclorometano (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1 hora. Esta mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue sometida a secado al vacío, dando un polvo amarillo pálido de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil] monofosfato (147 mg, rendimiento: 56%).

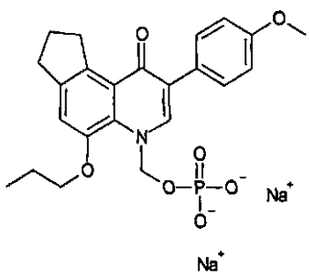
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.40 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.25-6.30 (2H, d, J=10.42 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.59-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76-7.79 (1H, d, J=5.9 Hz).

[0311]

Ejemplo 25

[0312]

[Chem. 43]



[0313]

Producción de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil] monofosfato sal disódica

Se suspendió [8-(4-Metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil] monofosfato (147 mg, 0.32 mmol) en isopropil alcohol (20 ml), y se agregó entonces a la misma una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0.64 ml, 0.64 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante fue agitada por 1 hora a 0°C. El material insoluble generado fue separado y se lavó con acetona y secado, dando un polvo blanco de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-1,2,3,9-tetrahidro-6-aza-ciclopenta[a]naftalen-6-ilmetil] monofosfato disodio sal (42 mg, rendimiento: 26%).

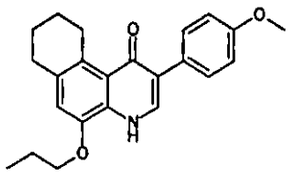
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.91-0.98 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.30-3.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.94-5.99 (2H, d, J=9.5 Hz), 6.89-6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.87-7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, s).

[0314]

Ejemplo 26

[0315]

[Chem. 44]



[0316]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -5-propoxi-7,8,9,10-tetrahidro-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 186-187°C

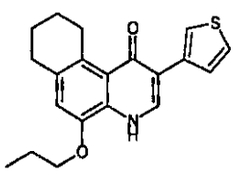
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.85 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J=5.1 Hz), 10.95 (1H, d, J=4.7 Hz).

[0317]

Ejemplo 27

[0318]

[Chem. 45]



[0319]

Producción de 5-propoxi-2-tiofen-3-il-7,8,9,10-tetrahidro-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 213-215°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.85 (1H, s), 7.46-

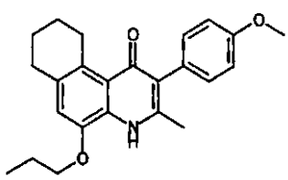
7.52 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14-8.15 (1H, m), 11.10 (1H, brs).

[0320]

Ejemplo 28

[0321]

[Chem. 46]



[0322]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -3-metil-5-propoxi-7,8,9,10-tetrahidro-4H-benzo[f]quinolin-1-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 199-201°C

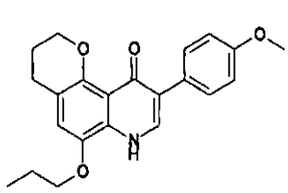
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60-1.70 (4H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 10.17 (1H, brs).

[0323]

Ejemplo 29

[0324]

[Chem. 47]



[0325]

Producción de 3-(4-metoxifenil) -10-propoxi-1,6,7,8-tetrahidro-5-oxa-1-aza-fenantren-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 222-223°C

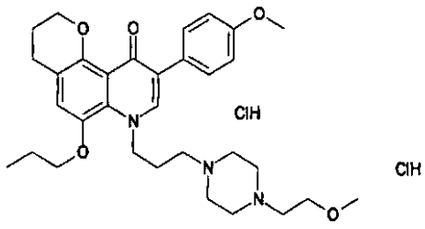
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 6.87-6.93 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, s), 10.70-10.90 (1H, brs).

[0326]

Ejemplo 30

[0327]

[Chem. 48]



[0328]

Producción de 1-{3-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]propil}-3-(4-metoxifenil) -10-propoxi-1,6,7,8-tetrahidro -5-oxa-1-aza-fenantren-4-ona diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 145-147°C

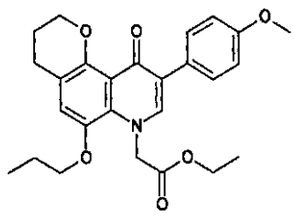
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.85-2.02 (4H, m), 2.12-2.33 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 3.28-3.80 (15H, m), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.28-4.31 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.75-4.95 (2H, m), 7.00-7.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.30 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.48 (1H, s).

[0329]

Ejemplo 31

[0330]

[Chem. 49]



[0331]

Producción de etil [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il] acetato

Se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 80 mg, 2.0 mmol) a una solución en DMF (10 ml) de 3-(4-metoxifenil) -10-propoxi-1,6,7,8-tetrahidro-5-oxa-1-aza-fenantren-4-ona (600 mg, 1.64 mmol), la mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió etil bromoacetato (330 mg, 2.0 mmol) a la misma y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía líquida a presión media (NH sílica gel, *n*-hexano : acetato de etilo = 100 : 0 → 0 : 100). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa incolora etil [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acetato (700 mg, rendimiento: 95%).

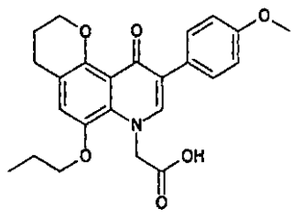
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.00-1.10 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.25-1.28 (3H, t, J=6.0), 1.75-1.90 (2H, m), 2.02-2.43 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86-3.88 (2H, m), 4.10-4.13 (4H, m), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.85-6.90 (2H, d, J=9.0), 7.24 (1H, s), 7.60-7.75 (2H, d, J=9.0).

[0332]

Ejemplo 32

[0333]

[Chem. 50]



[0334]

Producción de ácido [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il] acético

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 5N (10 ml) a una solución en etanol (30 ml) de etil [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]acetato (700 mg, 1.55 mmol) y se calentó por 2 horas bajo reflujo. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Mientras se enfriaba el concentrado con hielo-agua, se agregó ácido clorhídrico concentrado al residuo para hacerlo ácido. A continuación, el material insoluble formado fue separado y secado, dando un polvo amarillo de ácido [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il] acético (580 mg, rendimiento: 88%).

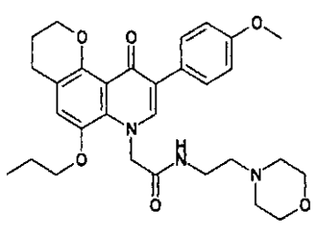
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.74-1.82 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.21-4.25 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.35 (2H, s), 6.96-7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, s).

[0335]

Ejemplo 33

[0336]

[Chem. 51]



[0337]

Producción de 2-[3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

Se agregó 4-(2-Aminoetil)morfolina (217 mg, 1.7 mmol) a una solución en DMF (10 ml) de [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]ácido acético (580 mg, 1.39 mmol), 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluoro fosfato (HATU, 790 mg, 2.1 mmol) y trietilamina (5 ml). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregaron agua y acetato de etilo al residuo, seguido por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo pardo claro de 2-[3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (115 mg, rendimiento: 16%).

Punto de fusión: 201-203°C

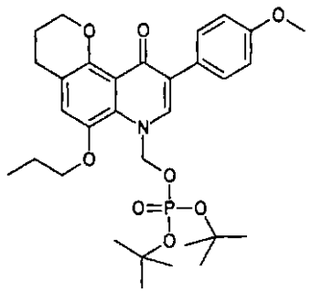
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 2.29-2.34 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.15-3.19 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.33-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.85-3.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.90-6.93 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.80-7.82 (1H, m).

[0338]

Ejemplo 34

[0339]

[Chem. 52]



[0340]

Producción de fosfato de di-tert-butil 3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

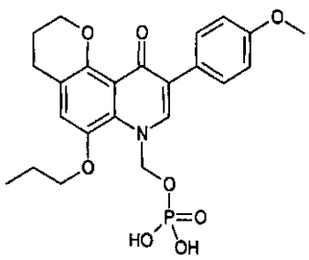
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06-1.12 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.36 (18H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.28-4.32 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.25-6.31 (2H, d, J=12.2 Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m).

[0341]

Ejemplo 35

[0342]

[Chem. 53]



[0343]

Producción de monofosfato de [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-ilmetil]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

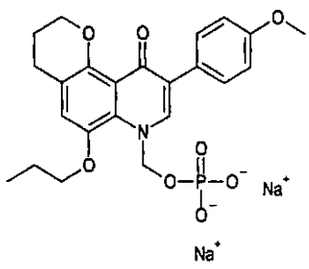
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.95 (4H, m), 2.72-2.75 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (4H, m), 6.20-6.24 (2H, d, J=10.3 Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.86 (1H, s).

[0344]

Ejemplo 36

[0345]

[Chem. 54]



[0346]

Producción de monofosfato de [3-(4-metoxifenil) -4-oxo-10-propoxi-7,8-dihidro-4H,6H-5-oxa-1-aza-fenantren-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

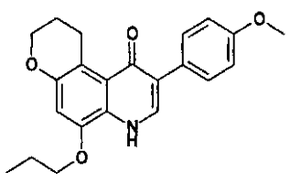
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.91-0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91-3.97 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.11-4.15 (3H, t, J=4.8 Hz), 5.94-5.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.89-6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.37-7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, s).

[0347]

Ejemplo 37

[0348]

[Chem. 55]



[0349]

Producción de 9-(4-metoxifenil) -6-propoxi-2,3-dihidro-1H,7H-pirano[3,2-f]quinolin-10-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 171-173°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16-4.19 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.58 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.51-7.55 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.61-7.64 (1H, d,

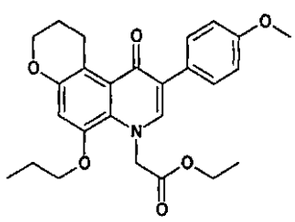
J=6.2 Hz), 8.86-8.88 (1H, d, J=5.45 Hz).

[0350]

Ejemplo 38

[0351]

[Chem. 56]



[0352]

Producción de etil [9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-il]acetato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 31 usando material de partida apropiado.

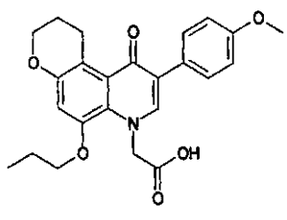
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.01-1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 1,23-1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.91-3.96 (2H, t, 6.8 Hz), 4.11-4.27 (6H, m), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.54-7.57 (2H, d, J-8.8 Hz).

[0353]

Ejemplo 39

[0354]

[Chem. 57]



[0355]

Producción de ácido [9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-il] acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

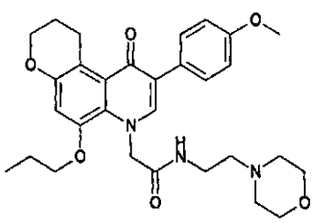
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.72-1.86 (4H, m), 3.11-3.33 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.08-4.11 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.53-7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.54 (1H, s), 12.6-12.9 (1H, brs).

[0356]

Ejemplo 40

[0357]

[Chem. 58]



[0358]

Producción de 2-[9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 206-208°C

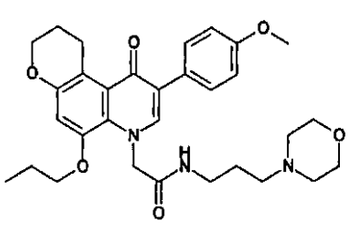
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.93-0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66-1.90 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.90-3.96 (4H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56-7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.25 (1H, m).

[0359]

Ejemplo 41

[0360]

[Chem. 59]



[0361]

Producción de 2-[9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-il]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 185-187°C

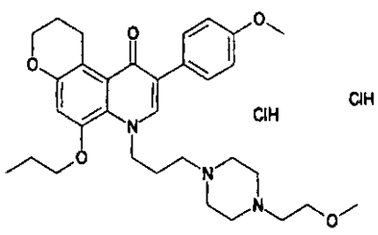
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94-1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.66-1.96 (6H, m), 2.90-3.21 (6H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 3.56-3.66 (2H, t, J=11.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.85-4.04 (4H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, s), 8.09-8.14 (1H, t, J=5.5 Hz).

[0362]

Ejemplo 42

[0363]

[Chem. 60]



[0364]

Producción de 7-{3-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]propil}-9-(4-metoxifenil) -6-propoxi-2,3-dihidro-1H,7H-pirano[3,2-f]quinolin-10-ona diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 180-182°C

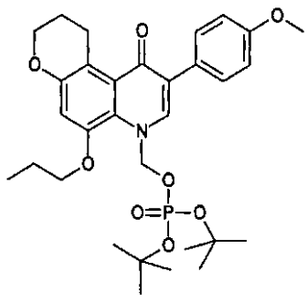
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.83-1.91 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-4.50 (20H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s).

[0365]

Ejemplo 43

[0366]

[Chem. 61]



[0367]

Producción de di-tert-butil 9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-ilmetil fosfato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

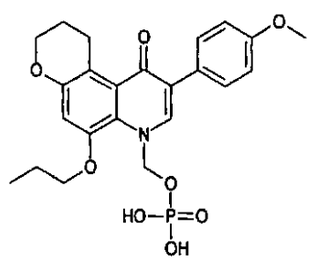
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (18H,s), 1.89-1.98 (4H, m), 3.46-3.51 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01-4.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16-4.21 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.25-6.30 (2H, d, J=12.3 Hz), 6.70 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55-7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, s).

[0368]

Ejemplo 44

[0369]

[Chem. 62]



[0370]

Producción de [9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-ilmetil] monofosfato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

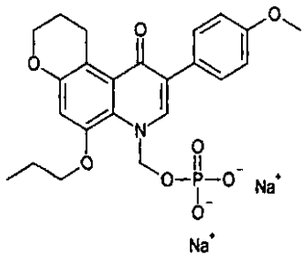
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.84-2.02 (4H, m), 3.52-3.58 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16-4.19 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.15-6.19 (2H, d, J=10.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.52-7.56 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.69-7.72 (1H, d, J=6.2 Hz).

[0371]

Ejemplo 45

[0372]

[Chem. 63]



[0373]

Producción de monofosfato de [9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-1,2,3,10-tetrahidropirano[3,2-f]quinolin-7-ilmetil] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

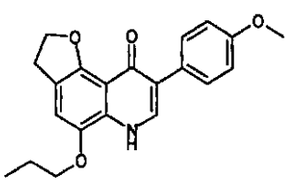
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.94-0.99 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 3.21-3.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.99-4.05 (2H, m), 4.13-4.15 (2H, m), 6.04-6.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.78 (1H, s), 6.96-6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 8.08 (1H, s).

[0374]

Ejemplo 46

[0375]

[Chem. 64]



[0376]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -5-propoxi-3,6-dihidro-2H-flo [2,3-f]quinolin-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 218-220°C

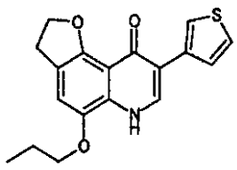
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.83 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.54 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.99 (1H, d, J=5.9 Hz).

[0377]

Ejemplo 47

[0378]

[Chem. 65]



[0379]

Producción de 5-propoxi-8-tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-flo[2,3-f]quinolin-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (etanol)

Punto de fusión: 275-277°C

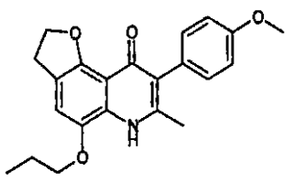
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 3.14 (2H, t, J=8.9 Hz), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.55 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.16-8.17 (1H, m), 11.10 (1H, d, J=6.1 Hz).

[0380]

Ejemplo 48

[0381]

[Chem. 66]



[0382]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -7-metil-5-propoxi-3,6-dihidro-2H-flo[2,3-f]quinolin-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 8 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 216-218°C

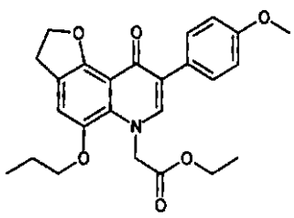
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.84 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=8.9 Hz), 3.74 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.50 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, s), 10.19 (1H, brs).

[0383]

Ejemplo 49

[0384]

[Chem. 67]



[0385]

Producción de etil [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-il]acetato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 31 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.75 (2H, t, J=8.9 Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s),

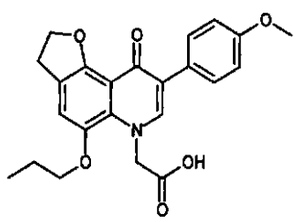
7.63 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0386]

Ejemplo 50

[0387]

[Chem. 68]



[0388]

Producción de ácido [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-il] acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

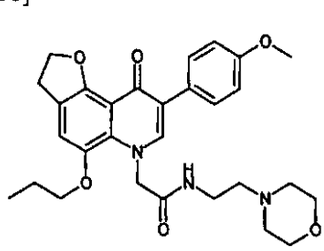
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.75 (2H, t, J=8.9 Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0389]

Ejemplo 51

[0390]

[Chem. 69]



[0391]

Producción de 2-[8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

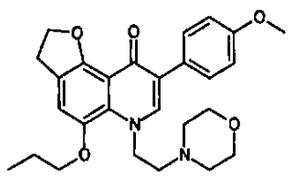
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 2.28-2.33 (6H, m), 3.08-3.17 (4H, m), 3.47-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.53 (2H, t, J=8.9 Hz), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, t, J=5.4 Hz).

[0392]

Ejemplo 52

[0393]

[Chem. 70]



[0394]

Producción de 8-(4-metoxifenil) -6-(2-morfolin-4-iletil)-5-propoxi-3,6-dihidro-2H-flo[2,3-f]quinolin-9-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

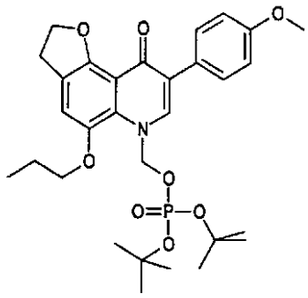
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.82 (2H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.54 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.14 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.42-3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.50-4.61 (4H, m), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s).

[0395]

Ejemplo 53

[0396]

[Chem. 71]



[0397]

Producción de di-tert-butil 8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-ilmetil fosfato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

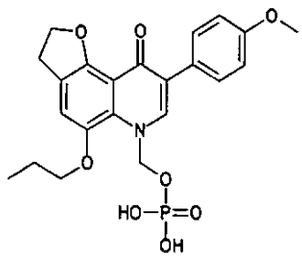
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06-1.12 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-1.97(2H, m), 3.19-3.26 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.73-4.80 (2H, t, J=9.0 Hz), 6.28-6.34 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.88-6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.63-7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74(1H, s).

[0398]

Ejemplo 54

[0399]

[Chem. 72]



[0400]

Producción de monofosfato de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-ilmetil]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

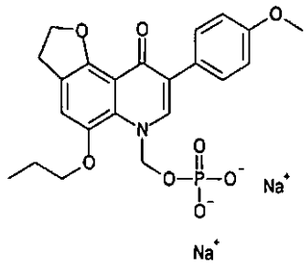
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79-1.90 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 4.00-4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.53-4.62 (2H, m), 6.21-6.25 (2H, d, J=10.6 Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.56-7.59 (2H, m), 7.90 (1H, s).

[0401]

Ejemplo 55

[0402]

[Chem. 73]



[0403]

Producción de monofosfato de [8-(4-metoxifenil) -9-oxo-5-propoxi-2,3-dihidro-9H-flo[2,3-f]quinolin-6-ilmetil] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

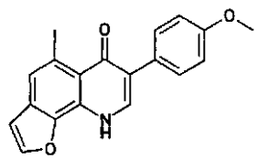
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.92-0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.76-1.84 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, t, J=8.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.93-3.99 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.56-4.59 (2H, m), 5.95-5.99 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.90-6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, s).

[0404]

Ejemplo 56

[0405]

[Chem. 74]



[0406]

Producción de 7-(4-metoxifenil) -5-metil-9H-flo[3,2-h]quinolin-6-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo)

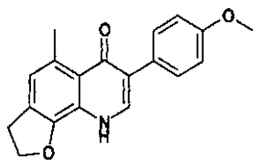
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 2.84 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.89-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.21 (1H, s), 12.06 (1H, brs).

[0407]

Ejemplo 57

[0408]

[Chem. 75]



[0409]

Producción de 7-(4-metoxifenil) -5-metil-2,3-dihidro-9H-flo[3,2-h]quinolin-6-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco

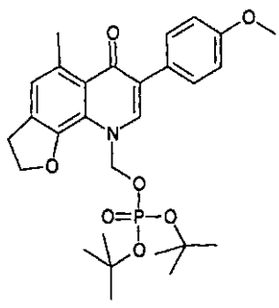
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 2.73(3H, s), 3.26-3.33 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H, s), 11.30 (1H, brs).

[0410]

Ejemplo 58

[0411]

[Chem. 76]



[0412]

Producción de fosfato de di-tert-butil 7-(4-metoxifenil) -5-metil-6-oxo-3,6-dihidro-2H-flo[3,2-h]quinolin-9-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

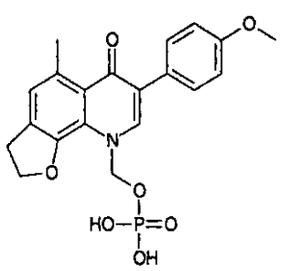
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.39 (18H, s), 2.86 (3H, s), 3.26-3.33 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.83 (3H, s), 4.66-4.73 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.21-6.26 (2H, d, J=11.3 Hz), 6.92-6.99 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.66 (1H, s).

[0413]

Ejemplo 59

[0414]

[Chem. 77]



[0415]

Producción de monofosfato de [7-(4-metoxifenil) -5-metil-6-oxo-3,6-dihidro-2H-flo[3,2-h]quinolin-9-ilmetil]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

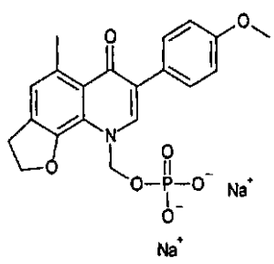
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 2.75(3H, s), 3.26-3.33 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.75 (3H, s), 4.69-4.76 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.15-6.19 (2H, d, J=10.8 Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.52-7.58 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H, s).

[0416]

Ejemplo 60

[0417]

[Chem. 78]



[0418]

Producción de monofosfato de [7-(4-metoxifenil) -5-metil-6-oxo-3,6-dihidro-2H-flo[3,2-h]quinolin-9-ilmetil] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

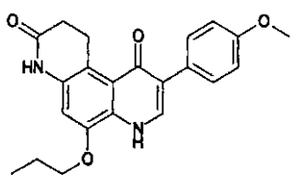
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 2.57 (3H, s), 3.06-3.13 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.72 (3H, s), 4.50-4.58 (2H, m), 5.84-5.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.84-6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.27-7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s).

[0419]

Ejemplo 61

[0420]

[Chem. 79]



[0421]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -5-propoxi-4,7,9,10-tetrahidro-[4,7]fenantrolina-1,8-diona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo (acetato de etilo-metanol)

Punto de fusión: 132-133°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.33-2.39

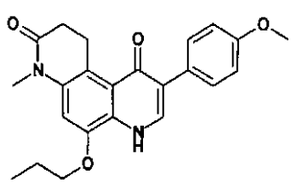
(2H, t, J=7.4 Hz), 3.70-3.80 (5H, m), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.91-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.94 (1H, s), 11.02-11.25 (1H, m).

[0422]

Ejemplo 62

[0423]

[Chem. 80]



[0424]

Producción de 2-(4-metoxifenil) -7-metil-5-propoxi-4,7,9,10-tetrahidro-[4,7]fenantrolina-1,8-diona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo

Punto de fusión: 89-91°C

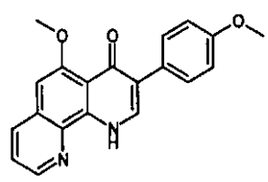
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03-1.10 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.82-2.00 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.32 (3H, s), 3.65-3.95 (5H, m), 4.17-4.22 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.90-6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 11.14 (1H, brs).

[0425]

Ejemplo 63

[0426]

[Chem. 81]



[0427]

Producción de 5-metoxi-3-(4-metoxifenil) -1H-[1,10]fenantrolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo (etanol)

Punto de fusión: 118-120°C

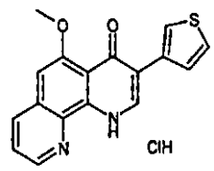
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.2 Hz), 12.23 (1H, brs).

[0428]

Ejemplo 64

[0429]

[Chem. 82]



[0430]

Producción de 5-metoxi-3-tiofen-3-il-1H-[1,10]fenantrolin-4-ona clorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (etanol)

Punto de fusión: 143-145°C

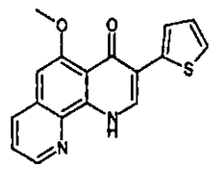
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.50 (1H, s), 8.81-8.83 (1H, m).

[0431]

Ejemplo 65

[0432]

[Chem. 83]



[0433]

Producción de 5-metoxi-3-tiofen-2-il-1H-[1,10]fenantrolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (etanol)

Punto de fusión: 265-267°C

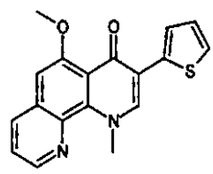
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.94 (3H, s), 7.07-7.10 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.60 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.61-7.71 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1H, s), 8.80-8.83 (1H, m), 12.60 (1H, brs).

[0434]

Ejemplo 66

[0435]

[Chem. 84]



[0436]

Producción de 5-metoxi-1-metil-3-tiofen-2-il-1H-[1,10]fenantrolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 216-218°C

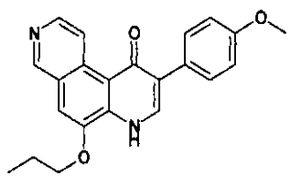
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.90 (3H, s), 4.54 (3H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.75-8.77 (1H, m).

[0437]

Ejemplo 67

[0438]

[Chem. 85]



[0439]

Producción de 9-(4-metoxifenil) -6-propoxi-7H-[3,7] fenantrolin-10-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 250-251°C

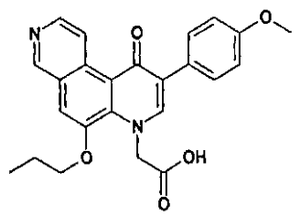
1H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.19 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.98-7.02 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.30(1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, J=6.6 Hz), 8.64-8.66 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.97-9.99 (1H, d, J=5.9 Hz).

[0440]

Ejemplo 68

[0441]

[Chem. 86]



[0442]

Producción de [9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-10H-[3,7]fenantrolin-7-il]ácido acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

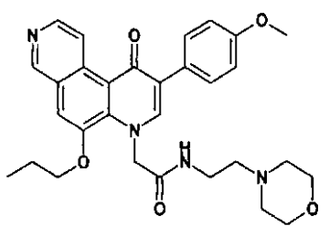
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.19 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.98-2.07 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.47 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.30 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, J=6.6 Hz), 8.64-8.66 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.10 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d, J=4.8 Hz).

[0443]

Ejemplo 69

[0444]

[Chem. 87]



[0445]

Producción de 2-[9-(4-metoxifenil) -10-oxo-6-propoxi-10H-[3,7]fenantrolin-7-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 189-192°C

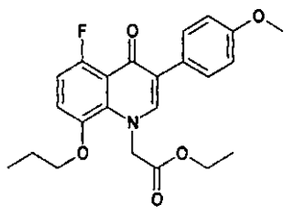
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-1.91 (2H, m), 2.82-3.12 (8H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.14-4.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.32 (2H, s), 7.00-7.03 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.69-7.72 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, d, J=6.1 Hz) 9.19 (1H, s), 9.99-10.0 (1H, d, J=6.1 Hz).

[0446]

Ejemplo 70

[0447]

[Chem. 88]



[0448]

Producción de etil [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 31 usando material de partida apropiado.

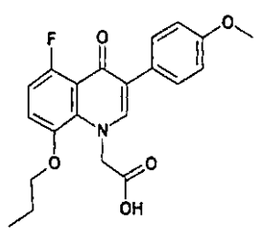
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.96-1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.18-1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.69-1.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.94-4.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.12-4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.32 (2H, s), 6.94-7.04 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, s).

[0449]

Ejemplo 71

[0450]

[Chem. 89]



[0451]

Producción de ácido [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

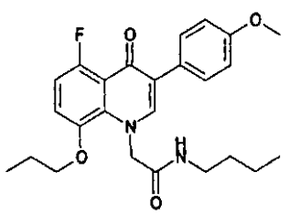
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.87 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.24 (2H, s), 6.94-7.03 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, s), 12.5-13.3 (1H, br).

[0452]

Ejemplo 72

[0453]

[Chem. 90]



[0454]

Producción de *N*-butil-2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco

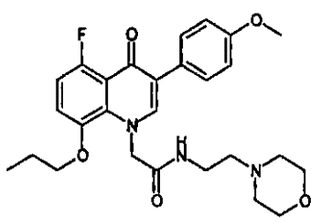
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.81-0.87 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.91-0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.19-1.45 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, q, 6.3 Hz), 3.76(3H, s), 3.90-3.95 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.97-8.01 (1H, t, J=5.5 Hz).

[0455]

Ejemplo 73

[0456]

[Chem. 91]



[0457]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

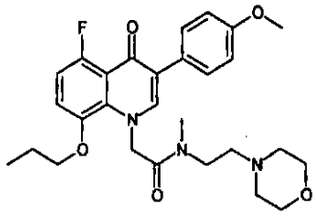
A una solución en DMF (2 ml) de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]ácido acético (800 mg, 2.07 mmol) se agregaron secuencialmente una solución en DMF (1 ml) de 4-(2-aminoetil)morfolina (273 mg), trietilamina (506 mg, 5.0 mmol), dietilfosforocianidato (DEPC, 405 mg, 2.48 mmol) y DMF (1 ml) mientras se enfriaba con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente por 23 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1 → 15 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (789 mg, rendimiento: 77%).
Punto de fusión: 139-141°C
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.30-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.49-3.53 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m).

[0458]

Ejemplo 74

[0459]

[Chem. 92]



[0460]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

Se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 61 mg, 1.4 mmol) a una solución en DMF (2 ml) de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] -*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (580 mg, 1.16 mmol), y la mezcla resultante fue

agitada a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (230 mg, 1.62 mmol) a la misma, y la mezcla así obtenida fue agitada a temperatura ambiente por 15 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguidos por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1 → 15 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (440 mg, rendimiento: 74%).

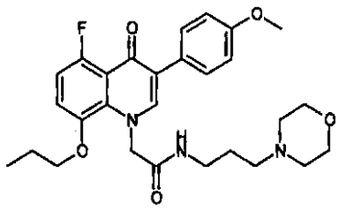
Punto de fusión: 218-220°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 2.33-2.38 (4H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.85 (1H, s), 2.99 (2H, s), 3.37 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.44-3.48 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.43 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s).

Ejemplo 75

[0461]

[Chem. 93]



[0462]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 73 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 117-119°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52-1.57 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.21-2.29 (6H, m), 3.09 (2H, q, J=5.8 Hz), 3.49-3.54 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.93

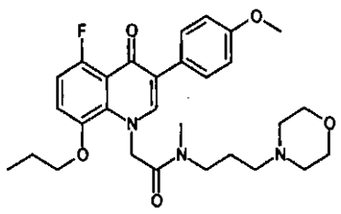
(2H, t, J=6.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, t, J=5.4 Hz).

[0463]

Ejemplo 76

[0464]

[Chem. 94]



[0465]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-metil-*N*-(3-morfolin-4-ilpropil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 74 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 166-168°C

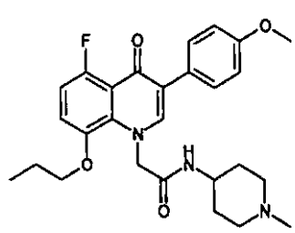
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.92-0.98 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.21-2.36 (6H, m), 2.82 (1H, s), 2.98 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.43-5.45 (2H, m), 6.90-6.98 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, s).

[0466]

Ejemplo 77

[0467]

[Chem. 95]



[0468]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 73 usando material de partida apropiado.

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

Punto de fusión: 201-203°C

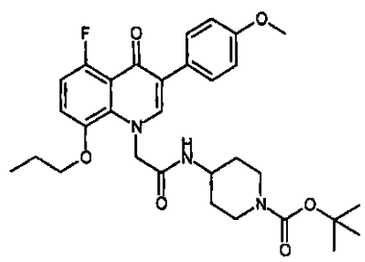
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.67-1.84 (4H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.14 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=4.4 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz).

[0469]

Ejemplo 78

[0470]

[Chem. 96]



[0471]

Producción de tert-butil 4-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetilamino}piperidina-1-carboxilato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 73 usando material de partida apropiado.

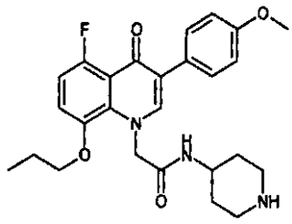
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31-1.38 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.88-4.13 (5H, m), 4.94 (2H, s), 6.55 (1H, brs), 6.77-6.92 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0472]

Ejemplo 79

[0473]

[Chem. 97]



[0474]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-piperidin-4-ilacetamida

Una solución 4N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (25 ml) se agregó a una solución en etanol (12 ml) de tert-butil 4-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] acetilamino}piperidina-1-carboxilato (820 mg, 1.44 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 28 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida. Después de agregar una solución acuosa de bicarbonato de sodio al residuo para ajustar el pH a 8, el residuo fue lavado con acetato de etilo. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N a la capa de agua para ajustar su pH a 11, seguido por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó desde etanol-acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-piperidin-4-ilacetamida (185 mg, rendimiento: 27%).

Punto de fusión: 226-228°C

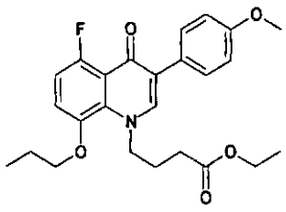
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.22-1.33 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.13 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=7.5 Hz).

[0475]

Ejemplo 80

[0476]

[Chem. 98]



[0477]

Producción de etil 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] butirato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 31 usando material de partida apropiado.

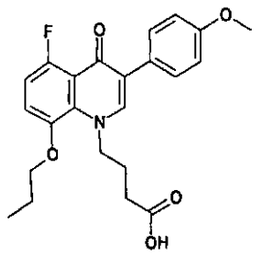
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.06-1.12 (3H, t, J=7.13), 1,80-2.02 (4H, m), 2.24-2.30 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.77 (3H, s), 3.92-4.00 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.03-4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.54-4.60 (2H, t, J=6.87 Hz), 6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.97 (1H, s).

[0478]

Ejemplo 81

[0479]

[Chem. 99]



[0480]

Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-2.00 (4H, m), 2.16-2.22 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.54-4.60 (2H, t, J=7.0 Hz),

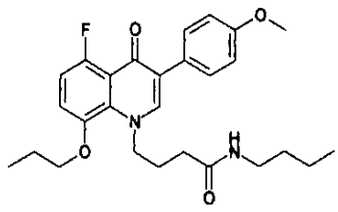
6.93-7.04 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, s), 11.80-12.20 (1H, br).

[0481]

Ejemplo 82

[0482]

[Chem. 100]



[0483]

Producción de *N*-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Amorfo amarillo

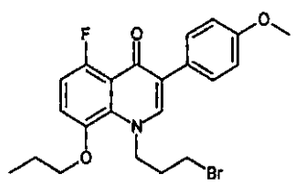
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.78-0.84 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.10-1.42 (4H, m), 1.75-2.01 (6H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.53-4.58 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.92-7.03 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, s).

[0484]

Ejemplo 83

[0485]

[Chem. 101]



[0486]

Producción de 1-(3-bromopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

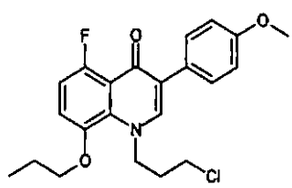
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.12 (3H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.69 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.85-7.03 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m).

[0487]

Ejemplo 84

[0488]

[Chem. 102]



[0489]

Producción de 1-(3-cloropropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

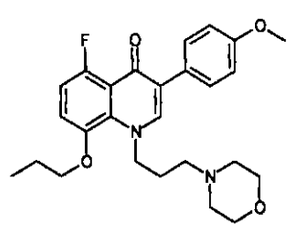
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.13 (3H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 3.49 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.70 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.86-7.02 (4H, m), 7.59-7.64 (3H, m).

[0490]

Ejemplo 85

[0491]

[Chem. 103]



[0492]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-(3-morfolin-4-ilpropil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 130-132°C

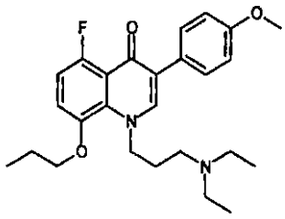
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.73-1.87 (4H, m), 2.07-2.20 (6H, m), 3.36-3.39 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.56 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, s).

[0493]

Ejemplo 86

[0494]

[Chem. 104]



[0495]

Producción de 1-(3-dietilaminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (dietil éter)

Punto de fusión: 80-82°C

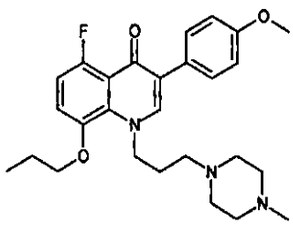
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.81 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.87 (4H, m), 2.22-2.38 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.54 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, s).

[0496]

Ejemplo 87

[0497]

[Chem. 105]



[0498]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 152-154°C

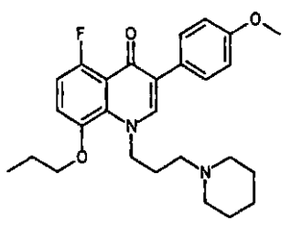
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.04-2.14 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.55 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, s).

[0499]

Ejemplo 88

[0500]

[Chem. 106]



[0501]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-(3-piperidin-1-ilpropil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 132-134°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20-1.40 (6H, m), 1.73-1.84 (4H,

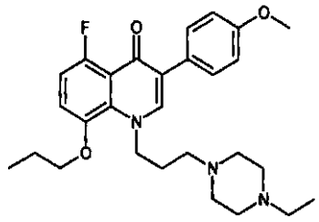
m), 2.02-2.10 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.53 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, s).

[0502]

Ejemplo 89

[0503]

[Chem. 107]



[0504]

Producción de 1-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

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

Punto de fusión: 147-149°C

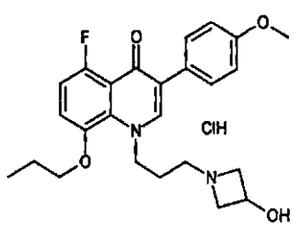
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.80-1.00 (6H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (12H, m), 3.75 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.98 (1H, s).

[0505]

Ejemplo 90

[0506]

[Chem. 108]



[0507]

Producción de 5-fluoro-1-[3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)propil]-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona clorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 183-185°C

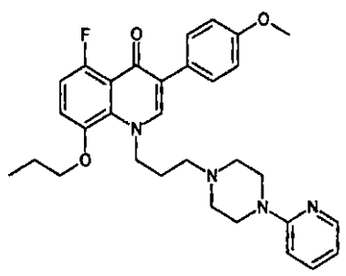
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.94 (4H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.68-3.83 (5H, m), 4.05 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.19-4.43 (3H, m), 4.54-4.60 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.92-7.04 (3H, m), 7.27 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 10.30 (1H, brs).

[0508]

Ejemplo 91

[0509]

[Chem. 109]



[0510]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1-[3-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propil]-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 123-125°C

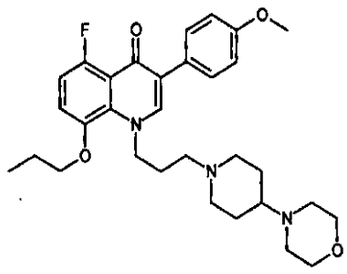
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.89 (4H, m), 2.14-2.27 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J=5.0 Hz, 6.9 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.4 Hz, 9.0 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.02-8.06 (2H, m).

[0511]

Ejemplo 92

[0512]

[Chem. 110]



[0513]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-[3-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)propil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 168-170°C

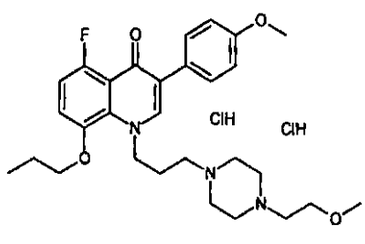
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.68-1.86 (6H, m), 1.90-2.11 (3H, m), 2.30-2.33 (4H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.48-3.51 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.56 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.90-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s).

[0514]

Ejemplo 93

[0515]

[Chem. 111]



[0516]

Producción de 5-fluoro-1-{3-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]propil}-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo color beige pálido (acetato de etilo)

Punto de fusión: 184-186°C

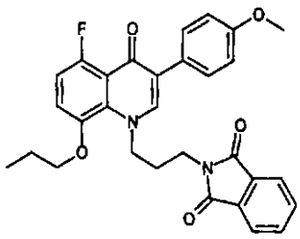
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.60-3.65 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.91-7.04 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s).

[0517]

Ejemplo 94

[0518]

[Chem. 112]



[0519]

Producción de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}isoindol-1,3-diona

Se agregó hidruro de sodio (60% en base de aceite, 800 mg, 18.3 mmol) a una solución en DMF (25 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (5.0 g, 15.2 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó *N*-bromopropil ftalimida (4.48 g, 16.7 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y agua (20 ml) y se agregó acetato de etilo, seguido por agitación durante 2 horas. El material insoluble generado fue separado, lavado con agua, y luego secado, dando un polvo amarillo pálido de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1yl]propil}isoindol-1,3-diona (4.63 g, rendimiento: 59%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz),

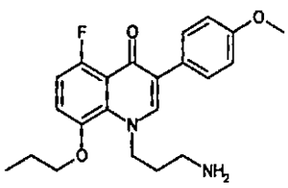
7.78-7.86 (4H, m), 8.06 (1H, s).

[0520]

Ejemplo 95

[0521]

[Chem. 113]



[0522]

Producción de 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se agregó hidrato de hidrazina (0.62 ml, 12.8 mmol) a una solución en etanol (60 ml) de 2-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil} isoindol-1,3-diona (2.0 g, 3.88 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 5N al residuo así obtenido, y luego la mezcla resultante fue sometida a extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida, dando un oleoso amarillo 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.4 g, rendimiento: 94%).

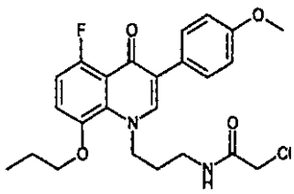
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.09 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.23 (2H, brs), 1.84-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.61 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.59-7.65 (3H, m).

[0523]

Ejemplo 96

[0524]

[Chem. 114]



[0525]

Producción de 2-cloro-*N*-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}acetamida

Una solución en diclorometano (6 ml) de 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (645 mg, 1.67 mmol) se enfrió con hielo. Se agregaron trietilamina (253 mg, 2.5 mmol) y cloruro de acetilo (207 mg, 1.83 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción usando diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue condensada, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 4 : 1 → 2 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 2-cloro-*N*-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}acetamida (372 mg, rendimiento: 48%).

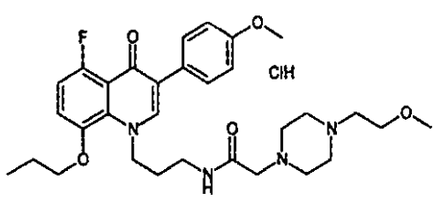
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.86-2.09 (4H, m), 3.33 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.56 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.86-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0526]

Ejemplo 97

[0527]

[Chem. 115]



[0528]

Producción de *N*-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}-2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]acetamida clorhidrato

Se suspendió 2-Cloro-*N*-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil} acetamida (370 mg, 0.8 mmol) en acetonitrilo (12 ml). Se agregaron 1-(2-Metoxietil)piperazina (138 mg, 0.96 mmol), trietilamina (162 mg, 1.6 mmol) y acetonitrilo (2 ml) a la suspensión, y se agitó a 70 a 80°C durante 6 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue sometido a extracción usando acetato de etilo. El extracto fue entonces lavado secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto lavado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1 → 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue entonces disuelto en acetato de etilo (5 ml). Una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0.19 ml) se añadió a la misma y se agitó, y luego la mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo pálido de *N*-{3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propil}-2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]acetamida clorhidrato (200 mg).

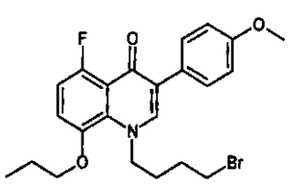
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.89 (4H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 2.96-3.20 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.62-3.66 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.98-4.04 (2H, m), 4.56 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, brs).

[0529]

Ejemplo 98

[0530]

[Chem. 116]



[0531]

Producción de 1-(4-bromobutil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

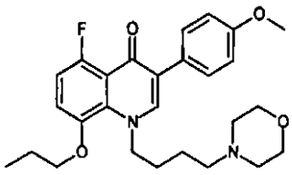
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06-1.13 (3H, m), 1.70-2.00 (6H, m), 3.39 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.83 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.53 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.86-7.03 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.57-7.63 (2H, m).

[0532]

Ejemplo 99

[0533]

[Chem. 117]



[0534]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-(4-morfolin-4-ilbutil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco(acetato de etilo-*n*-hexano)

Punto de fusión: 118-120°C

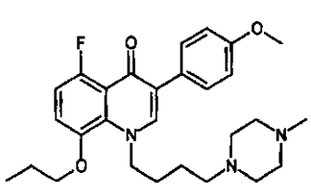
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27-1.35 (2H, m), 1.62-1.82 (4H, m), 2.13-2.19 (6H, m), 3.44-3.47 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.49 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, s).

[0535]

Ejemplo 100

[0536]

[Chem. 118]



[0537]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-[4-(4-metil piperazin-1-il)butil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 18 usando material de partida apropiado.

Amorfo amarillo pálido

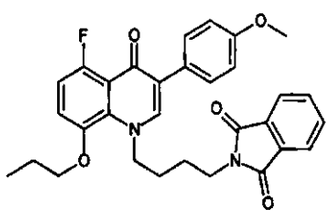
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27-1.32 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.79 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.07 (3H, s), 2.11-2.21 (10H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.49 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.96 (1H, s).

[0538]

Ejemplo 101

[0539]

[Chem. 119]



[0540]

Producción de 2-{4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]butil}isoindol-1,3-diona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 94 usando material de partida apropiado.

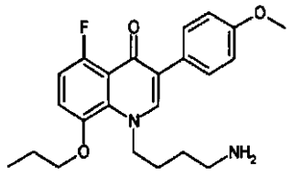
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.80 (6H, m), 3.57 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.49 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.88-6.95 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80-7.90 (4H, m), 8.01 (1H, s).

[0541]

Ejemplo 102

[0542]

[Chem. 120]



[0543]

Producción de 1-(4-aminobutil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 95 usando material de partida apropiado.

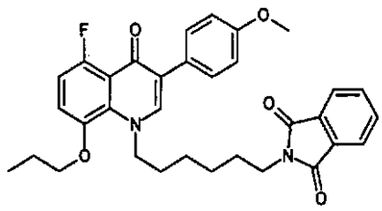
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36-1.60 (4H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.83-7.02 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz).

[0544]

Ejemplo 103

[0545]

[Chem. 121]



[0546]

Producción de 2-{6-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]hexil}isoindol-1,3-diona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 94 usando material de partida apropiado.

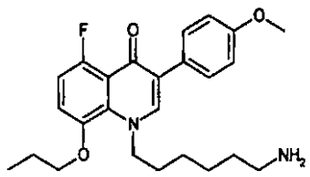
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20-1.77 (8H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.46 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.83-7.04 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.68-7.83 (4H, m).

[0547]

Ejemplo 104

[0548]

[Chem. 122]



[0549]

Producción de 1-(6-aminohexil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 95 usando material de partida apropiado.

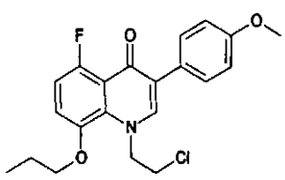
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.80 (10H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.47 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.88-7.03 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz).

[0550]

Ejemplo 105

[0551]

[Chem. 123]



[0552]

Producción de 1-(2-cloroetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

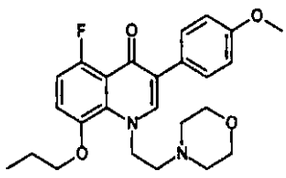
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-2.01 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.00-4.05 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.74-4.79 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.89-7.04 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0553]

Ejemplo 106

[0554]

[Chem. 124]



[0555]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-(2-morfolin-4-iletil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se agregaron Carbonato de potasio (2.1 g, 15.2 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (1.36 g, 7.31 mmol) a una solución en *N*-metil pirrolidona (NMP) (5 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.0 g, 3.05 mmol) y luego se agitó a 50 a 60°C durante 45 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 30 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-(2-morfolin-4-iletil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.01 g, rendimiento: 75%).

Punto de fusión: 206-208°C

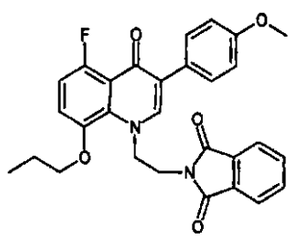
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.87 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.43-3.47 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.66 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s).

[0556]

Ejemplo 107

[0557]

[Chem. 125]



[0558]

Producción de 2-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}isoindol-1,3-diona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 94 usando material de partida apropiado.

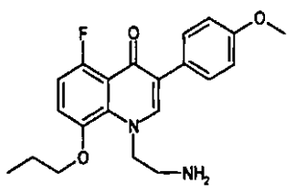
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-2.01 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.12 (4H, m), 4.84 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.84-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.68-7.79 (5H, m).

[0559]

Ejemplo 108

[0560]

[Chem. 126]



[0561]

Producción de 1-(2-aminoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 95 usando material de partida apropiado.

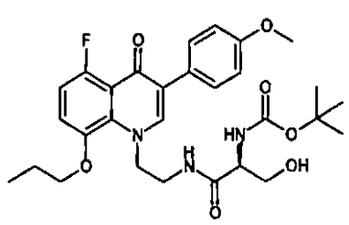
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36 (2H, brs), 1.84-1.95 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.54 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.84-7.02 (4H, m), 7.60-7.64 (3H, m).

[0562]

Ejemplo 109

[0563]

[Chem. 127]



[0564]

Producción de tert-butil ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilcarbamoil}-2-hidroxietil)carbamato

Una solución en DMF (0.5 ml) de *N*-(tert-butoxicarbonil)-L-serina (174 mg, 0.85 mmol), trietilamina (198 mg, 1.96 mmol), dietil fosforocianidato (DEPC, 176 mg, 0.97 mmol) y DMF (0.5 ml) fueron agregados secuencialmente a una solución en DMF (1 ml) de 1-(2-aminoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (300 mg, 0.81 mmol) mientras se enfriaba con hielo, y se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces. El producto lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 40 : 1 → 30 : 1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo blanco de tert-butil ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilcarbamoil}-2-hidroxietil)carbamato (338 mg, rendimiento: 75%).

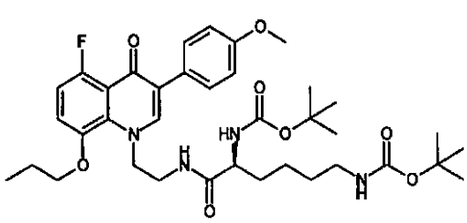
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.09 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38 (9H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 3.08 (1H, brs), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.34 (1H, brs), 4.64 (2H, brs), 5.87 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.56 (1H, dd, J=8.9 Hz, 11.7 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.91 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 8.26 (1H, brs).

[0565]

Ejemplo 110

[0566]

[Chem. 128]



[0567]

Producción de tert-butil ((S)-5-tert-butoxicarbonilamino-5-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilcarbamoil}pentil)carbamato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 109 usando material de partida apropiado.

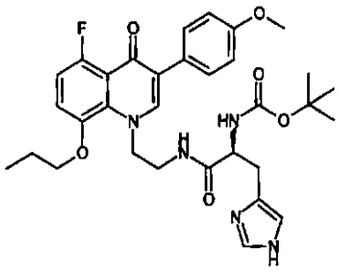
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 0.90-1.05 (4H, m), 1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.37 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.48-1.60 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.24 (5H, m), 4.53 (1H, brs), 5.27-5.33 (1H, m), 5.75-5.78 (1H, m), 6.43-6.52 (1H, m), 6.84-6.90 (3H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 8.09 (1H, brs).

[0568]

Ejemplo 111

[0569]

[Chem. 129]



[0570]

Producción de tert-butil [(S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilcarbamoil}-2-(1H-imidazol-4-il)etil]carbamato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 109 usando material de partida apropiado.

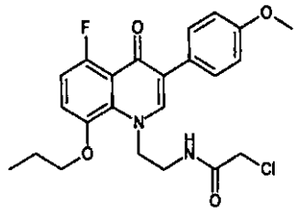
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.39 (9H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.30-4.43 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.82 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.37-7.45 (3H, m), 8.05 (1H, brs).

[0571]

Ejemplo 112

[0572]

[Chem. 130]



[0573]

Producción de 2-cloro-*N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 96 usando material de partida apropiado.

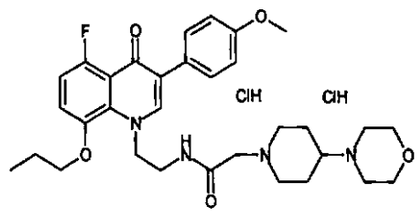
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.72-4.76 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=9.0 Hz, 11.7 Hz), 6.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 8.54 (1H, brs).

[0574]

Ejemplo 113

[0575]

[Chem. 131]



[0576]

Producción de *N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-2-(4-morfolin-4-ilpiperidin -1-il) acetamida diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 97 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.96 (7H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.85-3.25 (10H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.95 (4H, m), 4.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.69 (2H, brs), 6.93-7.02 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz),

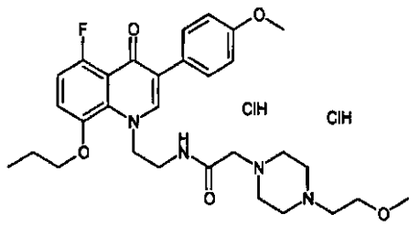
7.87 (1H, s), 8.69 (1H, brs).

[0577]

Ejemplo 114

[0578]

[Chem. 132]



[0579]

Producción de N-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-2-[4-(2-metoxietil) piperazin-1-il]acetamida diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 97 usando material de partida apropiado.

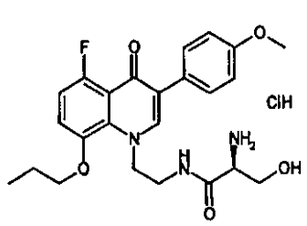
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.85 (2H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.10-3.30 (2H, m), 3.39-3.64 (10H, m), 3.75 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.68 (2H, brs), 6.91-7.01 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.57 (1H, t, J=5.4 Hz).

[0580]

Ejemplo 115

[0581]

[Chem. 133]



[0582]

Producción de (S)-2-amino-*N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-hidroxipropionamida clorhidrato

Una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (5 ml) se agregó a una solución en etanol (5 ml) de tert-butil ((S)-1-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilcarbamoil} -2-hidroxietil)carbamato (330 mg, 0.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el cual fue lavado entonces con acetato de etilo. Una solución 2N de hidróxido de sodio acuoso (6 ml) se agregó a la capa de agua para ajustar su pH a 11, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 20 : 1 → 15 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0.1 ml) fue agregada entonces a la misma. La mezcla fue agitada y concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, y se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de (S)-2-amino-N-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-hidroxipropionamida clorhidrato (145 mg, rendimiento: 50%).

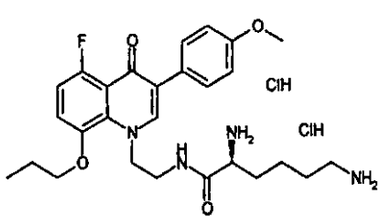
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.76-1.88 (2H, m), 3.23-3.50 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.53-4.73 (2H, m), 5.40-5.42 (1H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, s), 8.00 (2H, brs), 8.58 (1H, t, J=5.2 Hz).

[0583]

Ejemplo 116

[0584]

[Chem. 134]



[0585]

Producción de (S)-2,6-diaminohexanoic {2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}amida diclorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 115 usando material de partida apropiado.

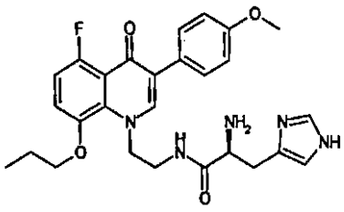
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.00-1.50 (6H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.32-3.44 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.53-4.82 (2H, m), 6.91-7.03 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, brs).

[0586]

Ejemplo 117

[0587]

[Chem. 135]



[0588]

Producción de (S)-2-amino-*N*-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etil}-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 115 usando material de partida apropiado.

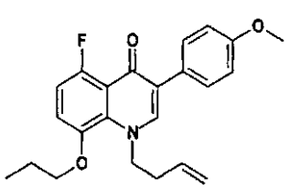
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J=9.3 Hz, 14.5 Hz), 2.65 (1H, dd, J=3.8 Hz, 14.5 Hz), 3.26 (1H, dd, J=3.8 Hz, 9.3 Hz), 3.30-3.55 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.64 (2H, brs), 6.61 (1H, s), 6.87-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, brs).

[0589]

Ejemplo 118

[0590]

[Chem. 136]



[0591]

Producción de 1-but-3-enil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

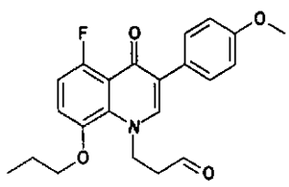
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.09-1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.38-2.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.55-4.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.96-5.15 (2H, m), 5.60-5.89 (1H, m), 6.79-7.08 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0592]

Ejemplo 119

[0593]

[Chem. 137]



[0594]

Producción de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] propionaldehído

Se preparó una solución en dioxano (30 ml)-agua (10 ml) de 1-but-3-enil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.2 g, 3.15 mmol). Se agregaron una solución de 2.6-Lutidina (0.674 g, 6.29 mmol), solución al 4% de ácido ósmico (1 ml) y peryodato de sodio (2.69 g, 12.6 mmol) a la solución, y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, luego la mezcla fue extraída con diclorometano, lavada con agua, y luego secada sobre sulfato de sodio anhidro. El producto secado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 100 : 0 → 0 : 100). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionaldehído (1.0 g, rendimiento: 83%).

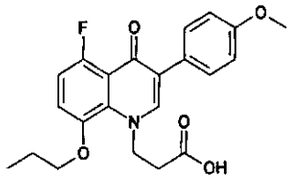
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.94 (2H, m), 3.04-3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.76-4.81 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.82-7.06 (4H, m), 7.49-7.68 (3H, m), 9.81 (1H, s).

[0595]

Ejemplo 120

[0596]

[Chem. 138]



[0597]

Producción de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] propiónico

Se disolvió 3-[5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionaldehído (1.0 g, 2.61 mmol) en agua (10 ml), tert-butil alcohol (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se agregaron Clorito de sodio (3.2 g, 35.4 mmol), 2-metil-2-buteno (19.86 gm, 283 mmol) y sodio-dihidrógenofosfato dihidrato (2 g, 2.61 mmol) a la solución resultante, y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y luego fue lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El producto secado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 50 : 50 → 0 : 100). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] propiónico (710 mg, rendimiento: 68%).

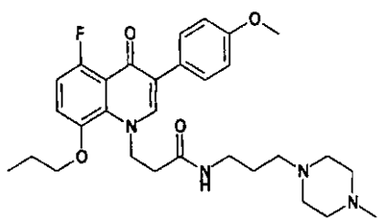
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.96-1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.62-1.91 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.76 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.69-4.75 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.90-7.03 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s).

[0598]

Ejemplo 121

[0599]

[Chem. 139]



[0600]

Producción de 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-[3-(4-metilpiperazin-1-il) propil]propionamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 191-192°C

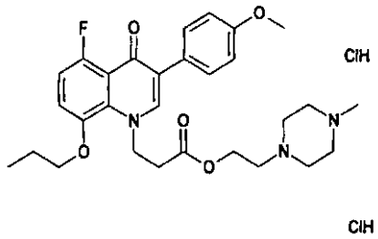
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.25-1.50 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.50-3.00 (15H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.75-5.00 (2H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.26-7.40 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.88-7.92 (2H, m).

[0601]

Ejemplo 122

[0602]

[Chem. 140]



[0603]

Producción de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] propionato diclorhidrato

Se agregaron 1-(2-Hidroxietil)-4-metilpiperazina (199 mg, 1.38 mmol), diciclohexilcarbodiimida (310 mg, 1.50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (168 mg, 1.38 mmol) a una solución en DMF (10 ml) de ácido 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] propiónico (500 mg, 1.25 mmol) y se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla fue extraída con diclorometano y se lavó con agua y luego fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. El producto secado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → diclorometano : metanol = 10 : 1). El residuo se disolvió en acetato de etilo y se agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a la misma y se agitó. a mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-metil piperazin-1-il)etil 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]propionato diclorhidrato (110 mg, rendimiento: 17%).

Punto de fusión: 150-152°C

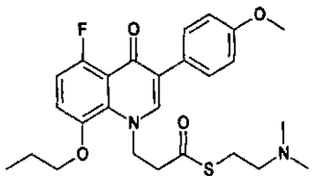
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.88 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.87-3.04 (2H, m), 3.10-3.60 (10H, m), 3.77 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.27-4.44 (2H, m), 4.67-4.94 (2H, m), 6.76-7.09 (3H, m), 7.16-7.33 (1H, m), 7.58-7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, s).

[0604]

Ejemplo 123

[0605]

[Chem. 141]



[0606]

Producción de S-(2-dimetilaminoetil) 3-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] tiopropionato clorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 122 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 50-52°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.65-1.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.93-3.10 (2H, m), 3.11-3.29 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, t, J=6.6

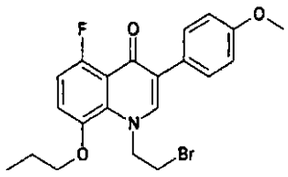
Hz), 4.68-4.94 (2H, m), 6.90-7.06 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, s), 10.41-10.92 (1H, br).

[0607]

Ejemplo 124

[0608]

[Chem. 142]



[0609]

Producción de 1-(2-bromoetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 17 usando material de partida apropiado.

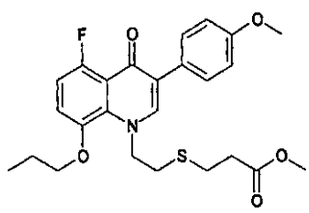
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.09-1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 3.67-3.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.79-4.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.88-7.06 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.58-7.63 (2H, m).

[0610]

Ejemplo 125

[0611]

[Chem. 143]



[0612]

Producción de metil 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilsulfanil}propionato

1-(2-Cloroetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (3.5 g, 8.98 mmol), metil 3-mercaptopropionato (1.19 g, 9.88 mmol), y yoduro de sodio (1.48

g, 9.88 mmol) se agregaron a DMF (30 ml) y se agitó a 80°C durante 5 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de metil 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilsulfanil}propionato (3.2 g, rendimiento: 75%).

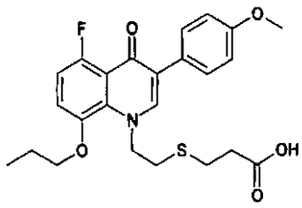
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.88-2.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.56 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.68-4.74 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.85-7.08 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.67 (2H, m), 8.06 (1H, s).

[0613]

Ejemplo 126

[0614]

[Chem. 144]



[0615]

Producción de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilsulfanil} propiónico

Se agregaron hidróxido de litio mono-hidrato (31 mg, 0.74 mmol) y agua (5 ml) a una solución en acetonitrilo (10 ml) de metil 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilsulfanil} propionato (175 mg, 0.37 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, y luego ácido clorhídrico 2N se agregó a la capa de aguapara hacer la mezcla ácida. El material insoluble generado fue separado, lavado con agua y luego secado, dando un polvo blanco de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etilsulfanil} propiónico (140 mg, rendimiento: 82%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.96-1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.42-2.47

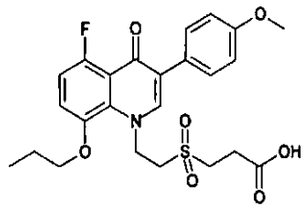
(2H, t, J=7.0 Hz), 2.64-2.70 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.85-2.90 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.65-4.70 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.91-7.02 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (1H, s), 11.35-12.84 (1H, br).

[0616]

Ejemplo 127

[0617]

[Chem. 145]



[0618]

Producción de ácido 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil} propiónico

Se disolvió ácido 3-{2-[5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etil sulfanil} propiónico (2.26 g, 4.92 mmol) en un solvente mixto de diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml), se añadió ácido p-cloroperbenzóico (mCPBA, pureza: 70%, 2.55 g, 10.33 mmol) a la misma, y la mezcla fue agitada entonces a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió con hielo. Una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (50 ml) se agregó a la mezcla de reacción, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 0 → 100 : 10). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida y se sometió a recristalización desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil}ácido propiónico (2.2 g, rendimiento: 91%).

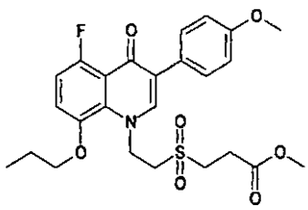
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.73-1.96 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.37-3.43 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.66-3.72 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.77 (3H, s), 4.05-4.11 (2H, t, J= 6.8 Hz), 4.94-4.99 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 8.02 (1H, s).

[0619]

Ejemplo 128

[0620]

[Chem. 146]



[0621]

Producción de metil 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil}propionato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 127 usando material de partida apropiado.

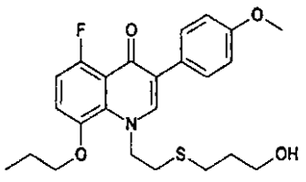
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-2.03 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.27-3.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.51-3.57 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.95-5.00 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, s).

[0622]

Ejemplo 129

[0623]

[Chem. 147]



[0624]

Producción de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxipropilsulfanil) etil]-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 125 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.05-4.09

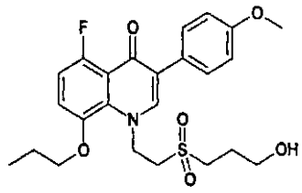
(2H, t, J=6.8 Hz), 4.62-4.80 (2H, m), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.66 (1H, s).

[0625]

Ejemplo 130

[0626]

[Chem. 148]



[0627]

Producción de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxipropano-1-sulfonil) etil]-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 127 usando material de partida apropiado.

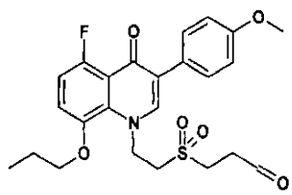
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.66-1.94 (4H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.03-4.14 (4H, m), 4.67-4.70 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.93-4.99 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s).

[0628]

Ejemplo 131

[0629]

[Chem. 149]



[0630]

Producción de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]etanosulfonil}propionaldehído

Se agregó ácido O-yodoxibenzóico (IBX, 1.9 g, 6.78 mmol) a una solución de dimetil sulfóxido (DMSO) (3 ml) de 5-fluoro-1-[2-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)etil]-3-(4-

metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (2.7 g, 5.65 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. A continuación, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado fue separado a continuación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 2 : 1 → 0 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etanosulfonil}propionaldehído (1.8 g, rendimiento: 67%).

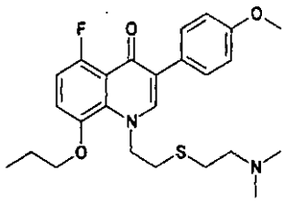
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.80-3.01 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.03-4.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.90-5.10 (2H, m), 6.93-7.06 (3H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.01 (1H, s), 9.67 (1H, s).

[0631]

Ejemplo 132

[0632]

[Chem. 150]



[0633]

Producción de 1-[2-(2-dimetilaminoetilsulfanil)etil]-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona clorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 125 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 93-95°C

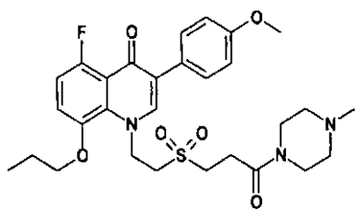
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.94 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.85-3.04 (4H, m), 3.11-3.28 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.64-4.87 (2H, m), 6.73-7.09 (3H, m), 7.12-7.34 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 10.62-11.04 (1H, br).

[0634]

Ejemplo 133

[0635]

[Chem. 151]



[0636]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-{2-[3-(4-metil piperazin-1-il)-3-oxo-propano-1-sulfonil]etil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 85-88°C

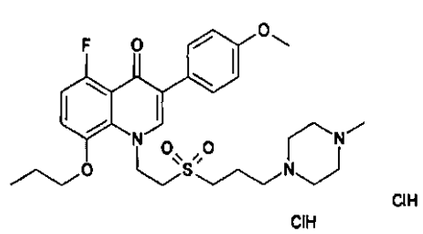
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97-1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.45 (4H, m), 2.75-2.80 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.30-3.50 (6H, m), 3.65-3.70 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.05-4.11 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.95-5.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.91-7.06 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s).

[0637]

Ejemplo 134

[0638]

[Chem. 152]



[0639]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propano-1-sulfonil]etil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona diclorhidrato

Se agregó *N*-metilpiperazina (0.455 mg, 4.54 mmol) a una solución en metanol (20 ml) de 3-{2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etanosulfonil}propionaldehído (1.8 g, 3.79 mmol) mientras se enfriaba con hielo, y luego la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Se

agregaron cianoborohidruro de sodio (0.238 g, 3.79 mmol) y ácido acético (2 ml) a la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, luego la mezcla fue sometida a extracción usando acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 0 → 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se agregó a una solución en acetato de etilo del residuo. El material insoluble así generado fue separado, dando un polvo amarillo de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propano-1-sulfonil]etil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona diclorhidrato (360 mg, rendimiento: 15%).

Punto de fusión: 72-74°C

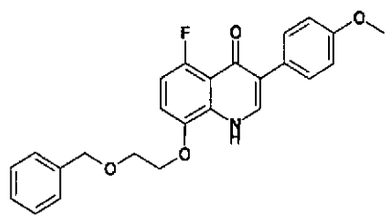
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.96 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.00-3.75 (14H, m), 3.77 (3H, s), 4.06-4.12 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.98-5.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.94-7.07 (3H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

[0640]

Ejemplo 135

[0641]

[Chem. 153]



[0642]

Producción de 8-(2-benciloxietoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

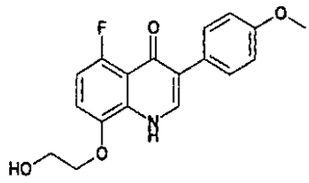
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.77 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, t, J=4.3 Hz), 4.35-4.38 (2H, t, J=4.3 Hz), 4.58 (2H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.10-7.32 (6H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.79-7.82 (1H, d, J=6.2 Hz), 11.49 (1H, d, J=5.2 Hz).

[0643]

Ejemplo 136

[0644]

[Chem. 154]



[0645]

Producción de 5-fluoro-8-(2-hidroxietoxi)-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona

Se agregó hidróxido de paladio/carbono al 20% (5.0 g) a una solución en etanol (50 ml) de 8-(2-benciloxietoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona (6.3 g, 15.0 mmol), seguido por sustitución de hidrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Después de completarse de la reacción, se retiró el catalizador y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 0 → 20 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 5-fluoro-8-(2-hidroxietoxi)-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona (5.2 g, rendimiento: 99%).

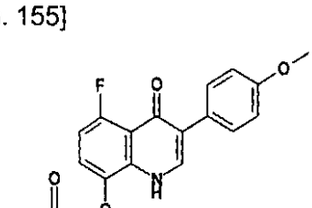
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.77 (3H, s), 3.79-3.83 (2H, t, J=4.7 Hz), 4.12-4.16 (2H, t, J=4.7 Hz), 6.84-6.96 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, s).

[0646]

Ejemplo 137

[0647]

[Chem. 155]



[0648]

Producción de ácido [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-iloxi] acético

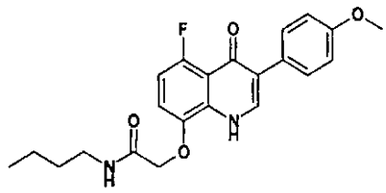
El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 120 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.80 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.85-6.92 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80-7.82 (1H, d, J=6.2 Hz), 11.46-11.49 (1H, d, J=6.0 Hz), 13.10-13.30 (1H, br). [0649]

Ejemplo 138

[0650]

[Chem. 156]



[0651]

Producción de *N*-butil-2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Polvo pardo pálido

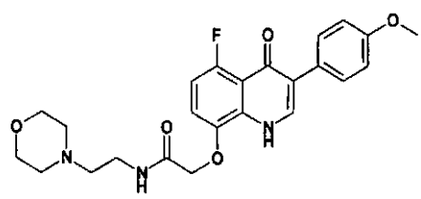
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.84-0.90 (7.2 Hz), 1.10-1.60 (4H, m), 3.15-3.23 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.76 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.87-6.96 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.55-7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.31-8.35 (1H, t, 5.8 Hz), 11.68 (1H, brs).

[0652]

Ejemplo 139

[0653]

[Chem. 157]



[0654]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-iloxi]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 180-182°C

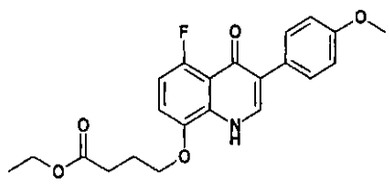
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 2.40-2.50 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 4.45 (2H, s), 3.28-3.54 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.50 (1H, m).

[0655]

Ejemplo 140

[0656]

[Chem. 158]



[0657]

Producción de etil 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]butirato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

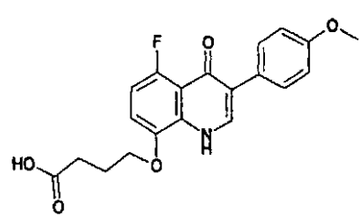
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.22-1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.16-2.26 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.10-4.20 (4H, m), 6.75-6.94 (4H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.49-9.51 (1H, d, J=5.2 Hz).

[0658]

Ejemplo 141

[0659]

[Chem. 159]



[0660]

Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-iloxi]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

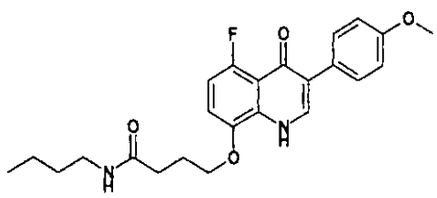
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.89-2.01 (2H, m), 2.42-2.45 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71-7.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 11.21-11.23 (1H, d, J=4.9 Hz), 11.6-12.5 (1H, br).

[0661]

Ejemplo 142

[0662]

[Chem. 160]



[0663]

Producción de *N*-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-iloxi]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Amorfo blanco

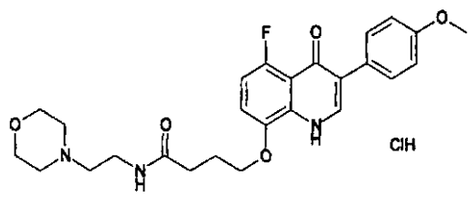
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.79-0.86 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.15-1.40 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29-2.35 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.99-3.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, J=6.2 Hz), 6,84-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.70-7.85 (2H, m), 11.27 (1H, brs).

[0664]

Ejemplo 143

[0665]

[Chem. 161]



[0666]

Producción de 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-8-iloxi]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) butilamida clorhidrato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 180-182°C

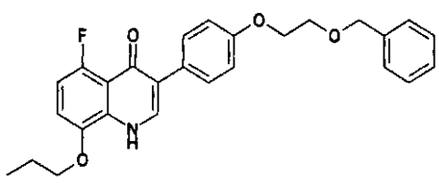
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 2.02-2.07 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.94-3.26 (6H, m), 3.28-3.54 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-4.21 (4H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20-8.50 (1H, m), 10.60-11.10 (1H, br).

[0667]

Ejemplo 144

[0668]

[Chem. 162]



[0669]

Producción de 3-[4-(2-benciloxietoxi) fenil]-5-fluoro-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

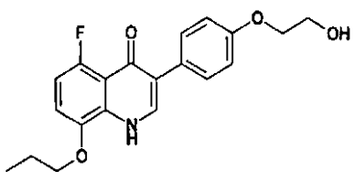
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.03-1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.63 (2H, s), 6.79-6.93 (4H, m), 7.30-7.37 (5H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, d, J=6.1 Hz), 9.05-9.08 (1H, d, J=5.7 Hz).

[0670]

Ejemplo 145

[0671]

[Chem. 163]



[0672]

Producción de 5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 136 usando material de partida apropiado.

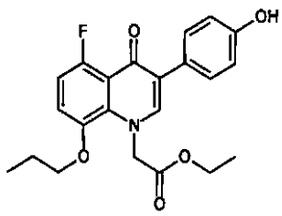
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.06-1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.80-4.93 (1H, m), 6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79-7.87 (1H, m), 11.0-11.5 (1H, m).

[0673]

Ejemplo 146

[0674]

[Chem. 164]



[0675]

Producción de etil [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]acetato

Se Disolvió Acetato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilo (4.0 g, 9.6 mmol) en diclorometano (20 ml). Una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (35 ml, 35 mmol) se agregó gota a gota a la disolución a -10°C. Después de agitar a la misma temperatura por 2 horas, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 15 :

1). El producto purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo de acetato de [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] etilo (2.7 g, rendimiento: 57%).

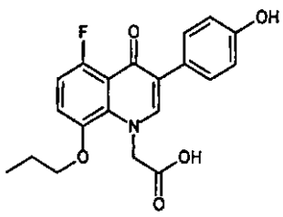
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.69-1.77 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.29 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=9.0 Hz, 11.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (1H, s), 9.41 (1H, s).

[0676]

Ejemplo 147

[0677]

[Chem. 165]



[0678]

Producción de ácido [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il] acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

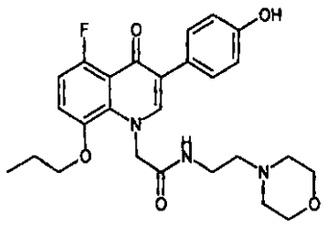
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.73-1.82 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J=9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

[0679]

Ejemplo 148

[0680]

[Chem. 166]



[0681]

Producción de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

Se agregaron 4-(2-Aminoetil)morfolina (184 mg, 1.41 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (WSC, 295 mg, 1.54 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 215 mg, 1.41 mmol) a una solución en DMF (7 ml) de [5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]ácido acético (500 mg, 1.34 mmol) y luego la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 23 horas. Se agregaron agua y trietilamina a la mezcla de reacción para hacer la mezcla de reacción básica, seguido por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1 → 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (157 mg, rendimiento: 24%).

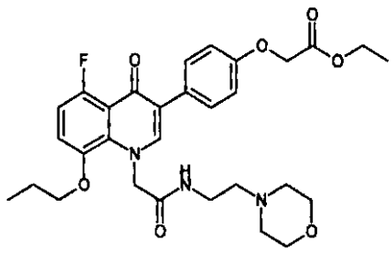
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 2.29-2.33 (6H, m), 3.17 (2H, q, J=6.3 Hz), 3.44-3.52 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.12 (2H, s), 6.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.9 Hz, 11.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=5.4 Hz), 9.50 (1H, s).

[0682]

Ejemplo 149

[0683]

[Chem. 167]



[0684]

Producción de etil (4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-iletilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin -3-il}fenoxi)acetato

Se agregaron carbonato de potasio (129 mg, 0.93 mmol) y acetato de bromoetilo (114 mg, 0.68 mmol) a una solución en DMF (4 ml) de 2-[5-fluoro-3-(4-hidroxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida (300 mg, 0.62 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 87 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se sometió entonces a separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 20 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, una sustancia oleosa de color amarillo pálido de etil [(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-iletilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi) acetato (306 mg, rendimiento: 87%).

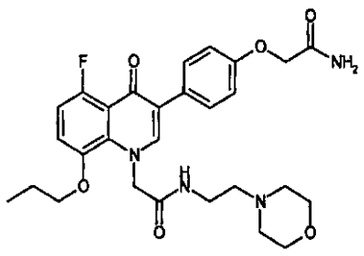
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 2.30-2.43 (6H, m), 3.35 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.48-3.52 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.76-6.96 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0685]

Ejemplo 150

[0686]

[Chem. 168]



[0687]

Producción de 2-(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil) metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il} fenoxi) acetamida

Se agregó acetato de (4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi) etilo (300 mg) a una solución 7N amoniaco-metanol (15 ml) y luego se agitó a 70°C durante 43 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 9 : 1 → acetato de etilo : metanol = 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 2-(4-{5-fluoro-1-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)metil]-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il}fenoxi) acetamida (100 mg, rendimiento: 35%).

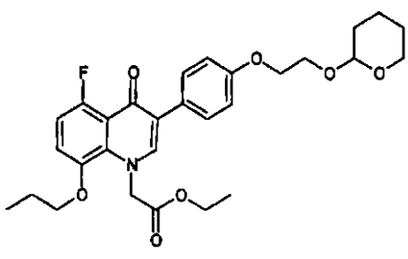
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.72-1.81 (2H, m), 2.32-2.34 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=6.5 Hz), 3.50-3.54 (4H, m), 3.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.43 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91-7.93 (2H, brs).

[0688]

Ejemplo 151

[0689]

[Chem. 169]



[0690]

Producción de acetato de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-4H-quinolin-1-il) etilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 149 usando material de partida apropiado.

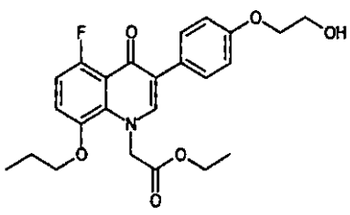
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.53-1.74 (6H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.03-4.08 (1H, m), 4.16-4.28 (4H, m), 4.72 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0691]

Ejemplo 152

[0692]

[Chem. 170]



[0693]

Producción de acetato de {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il} etilo

Se agregó ácido clorhídrico 2N (6.3 ml) a una solución en etanol (20 ml) de etil (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-4H-quinolin-1-il)acetato (840 mg, 1.59 mmol) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y agua al residuo, seguido por separación. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 30 : 1 → 15 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa de color amarillo pálido de acetato de {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il} etilo (627 mg, rendimiento: 89%).

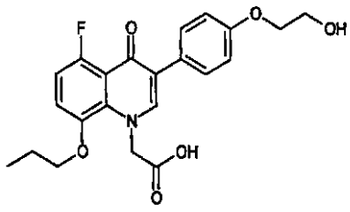
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.79-1.88 (3H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0694]

Ejemplo 153

[0695]

[Chem. 171]



[0696]

Producción de ácido {5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il} acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

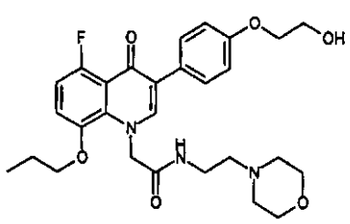
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.85 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.93-4.02 (4H, m), 4.87 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

[0697]

Ejemplo 154

[0698]

[Chem. 172]



[0699]

Producción de 2-{5-fluoro-3-[4-(2-hidroxietoxi) fenil]-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-il}-*N*-(2-morfolin-4-iletil) acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 148 usando material de partida apropiado.

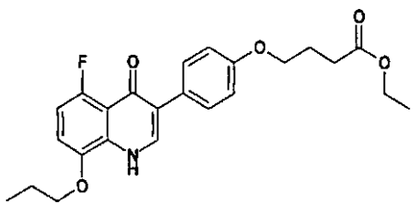
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.72-1.79 (2H, m), 2.30-2.40 (6H, m), 3.18 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.50-3.53 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 4.91 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.4 Hz, 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90-7.93 (2H, brs).

[0700]

Ejemplo 155

[0701]

[Chem. 173]



[0702]

Producción de butirato de 4-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidro-quinolin-3-il)fenoxi] etilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

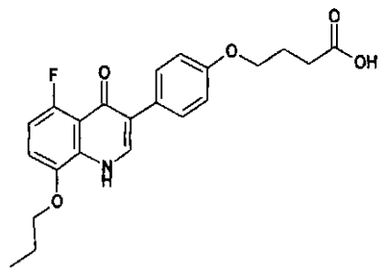
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.25-1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.87-1.98 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.00-4.21 (6H, m), 6.83-6.93 (4H, m), 7.55-7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.72-7.75 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.93 (1H, brs).

[0703]

Ejemplo 156

[0704]

[Chem. 174]



[0705]

Producción de ácido 4-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidro-quinolin-3-il)fenoxi]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

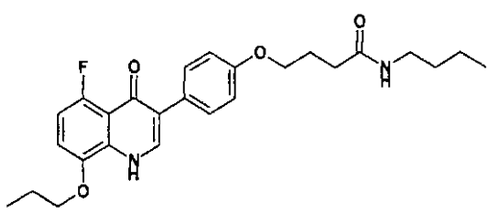
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.93-1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.28-2.34 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.89-3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00-4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.67-6.87 (3H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.43-7.47 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.71-7.73 (1H, d, J=6.3 Hz), 11.18-11.20 (1H, d, J=6.0 Hz), 11.5-12.2 (1H, br).

[0706]

Ejemplo 157

[0707]

[Chem. 175]



[0708]

Producción de *N*-butil-4-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)fenoxi]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Amorfo blanco

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.81-0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01-1.08 (3H, t, J=7.4 Hz),

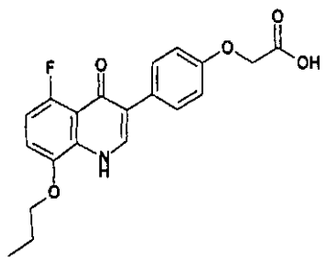
1.20-1.40 (4H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.19-2.25 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.00-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.07-4.13 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.82 (2H, m), 11.24 (1H, brs).

[0709]

Ejemplo 158

[0710]

[Chem. 176]



[0711]

Producción de ácido [4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)fenoxi] acético

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

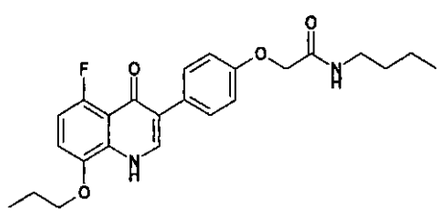
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03-1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.92 (2H, m), 4.09-4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.70 (2H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80-7.83 (1H, d, J=6.3 Hz), 11.27-11.29 (1H, d, J=6.0 Hz), 12.99 (1H, brs).

[0712]

Ejemplo 159

[0713]

[Chem. 177]



[0714]

Producción de *N*-butil-2-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)fenoxi]acetamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco

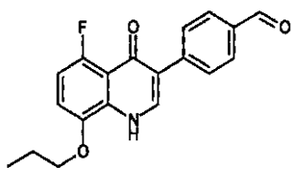
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.83-0.88 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.02-1.08 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.23-1.50 (4H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.47 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.53-7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.03-8.08 (1H, t, J=5.5 Hz), 11.24 (1H, brs).

[0715]

Ejemplo 160

[0716]

[Chem. 178]



[0717]

Producción de 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)benzaldehído

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

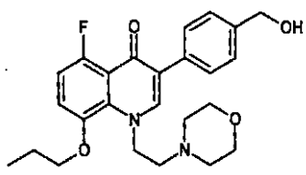
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.84-7.93 (5H, m), 8.90 (1H, brs), 10.02 (1H, s).

[0718]

Ejemplo 161

[0719]

[Chem. 179]



[0720]

Producción de 5-fluoro-3-[4-(4-morfolin-4-ilpiperidina-1-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando material de partida apropiado.

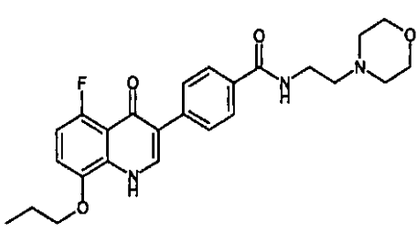
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.86 (2H, m), 2.32-2.35 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.51-3.54 (4H, m), 4.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.50 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.66 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.22 (1H, brs), 6.99 (1H, dd, J=8.9 Hz, 11.6 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.97 (1H, s).

[0721]

Ejemplo 162

[0722]

[Chem. 180]



[0723]

Producción de 4-(5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-3-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletil)benzamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 73 usando material de partida apropiado.

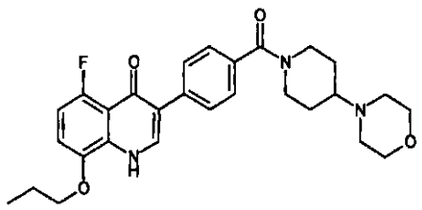
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 3.38 (2H, q, J=6.3 Hz), 3.53-3.61 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.7 Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=3.9 Hz, 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.41 (1H, t, J=5.5 Hz), 11.46 (1H, brs).

[0724]

Ejemplo 163

[0725]

[Chem. 181]



[0726]

Producción de 5-fluoro-3-[4-(4-morfolin-4-il-piperidina-1-carbonil)fenil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 73 usando material de partida apropiado.

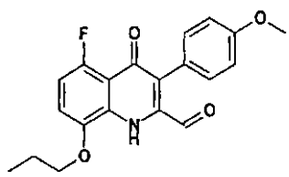
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.38 (2H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.61-3.69 (6H, m), 4.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.42 (1H, brs), 6.92 (1H, dd, J=8.8 Hz, 12.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J=3.9 Hz, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.92 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

[0727]

Ejemplo 164

[0728]

[Chem. 182]



[0729]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carbaldehído

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

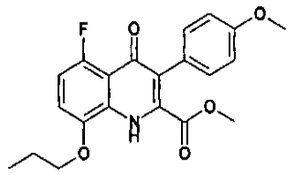
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.16 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.72-6.91 (1H, m), 6.92-7.05 (3H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 9.25 (1H, brs), 9.77 (1H, s).

[0730]

Ejemplo 165

[0731]

[Chem. 183]



[0732]

Producción de ácido metil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

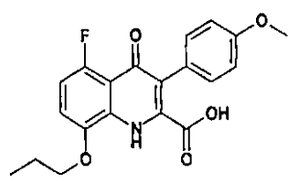
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.16 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.75-6.99 (4H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 9.36 (1H, brs).

[0733]

Ejemplo 166

[0734]

[Chem. 184]



[0735]

Producción de ácido 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

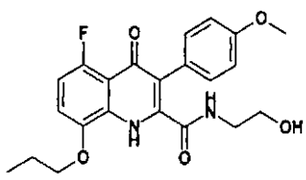
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00-1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.92 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 10.78 (1H, brs), 13.00-15.00 (1H, br).

[0736]

Ejemplo 167

[0737]

[Chem. 185]



[0738]

Producción de 2-hidroxietil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboamida

Se agregó Etanolamina (10 ml) a ácido metil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (3.2 g, 7.78 mmol) y se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 0 → 20 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo pálido de 2-hidroxietil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboamida (3.0g, rendimiento: 93%).

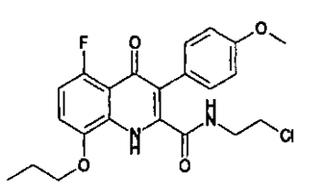
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.69-1.95 (2H, m), 2.92-3.17 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.32-4.57 (1H, m), 6.86-6.93 (3H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 8.13-8.33 (1H, m), 11.09 (1H, brs).

[0739]

Ejemplo 168

[0740]

[Chem. 186]



[0741]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-(2-cloroetil) amida

Se agregaron trifenil fosfina (2.47 g, 9.8 mmol) y tetracloruro de carbono (1.4 g, 9.1 mmol) a una solución en THF (30 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxi-(2-hidroxietil) amida (3.0 g, 7.24 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y se agregó agua entonces a la misma, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 0 → 20 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-(2-cloroetil) amida (1.8 g, rendimiento: 58%).

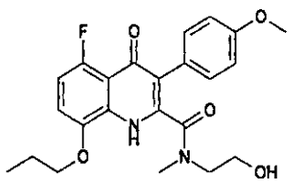
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99-1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 8.64-8.69 (1H, t, J=5.4 Hz), 11.14 (1H, s).

[0742]

Ejemplo 169

[0743]

[Chem. 187]



[0744]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-(2-hidroxietil)metilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 167 usando material de partida apropiado.

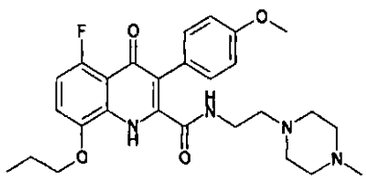
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 100-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.42-3.54 (5H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.80 (1.2H, s), 3.82 (1.8H, s), 3.99-4.00 (0.8H, t, J=6.6 Hz), 4.06-4.12 (1.2 H, t, J=6.6 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

[0745]

Ejemplo 170

[0746]

[Chem. 188]



[0747]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] amida

Se agregaron *N*-metilpiperazina (276 mg, 2.76 mmol), yoduro de sodio (440 mg, 2.9 mmol) y carbonato de potasio (572 mg, 4.14 mmol) a una solución en DMF (8 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-(2-cloroetil) amida (600 mg, 1.38 mmol) y se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y se agregó agua entonces a la misma, seguido por extracción usando cloroformo. La capa orgánica así obtenida fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado entonces usando cromatografía líquida a presión media (NH sílica gel, diclorometano : metanol = 100 : 0 → 10 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidro-quinolina-2-carboxi-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] amida (100 mg, rendimiento: 14%).

Punto de fusión: 106-107°C

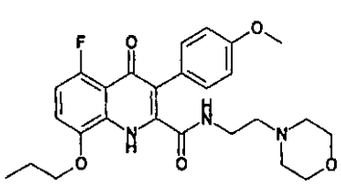
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.16 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.90-1.99 (2H, m), 2.21-2.80 (13H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.25-6.50 (1H, brs), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 9.77-10.1 (1H, br).

[0748]

Ejemplo 171

[0749]

[Chem. 189]



[0750]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxi-[2-(morfolin-4-il)etil] amida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 170 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 111-112°C

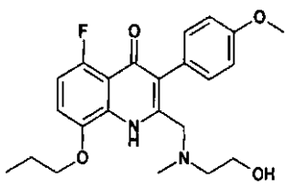
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.16 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.88-2.00 (2H, m), 2.17-2.25 (6H,m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.54-3.58 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.35-6.50 (1H, m), 6.79-7.05 (4H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 9.96 (1H, s).

[0751]

Ejemplo 172

[0752]

[Chem. 190]



[0753]

Producción de 5-fluoro-2-{[(2-hidroxietil)metilamino]metil}-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi -1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 134 usando material de partida apropiado.

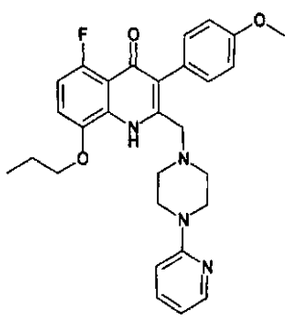
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.07-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 2.32(3H, s), 2.61-2.65 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.75-3.80 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.04-4.12 (3H, m), 6.72-6.94 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 10.03 (1H, brs).

[0754]

Ejemplo 173

[0755]

[Chem. 191]



[0756]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona

Se agregó 1-(2-Piridil)piperazina (551 mg, 3.38 mmol) a una solución en 1,2-diclorometano (20 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carbaldehído (800 mg, 2.25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (670 mg, 3.16 mmol) a la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó diclorometano a la mezcla de reacción resultante, se lavó con agua, y luego la mezcla se secó sobre sulfato de sodio. Después de esto, el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado entonces usando NH cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 1 : 1). El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona (400 mg, rendimiento: 35%).

Punto de fusión: 211-212°C

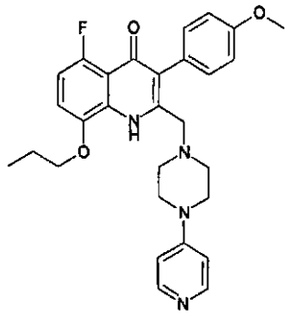
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06-1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 2.63-2.67 (4H, m), 3.50-3.65 (6H, m), 3.89 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.93-6.68 (2H, m), 6.76-6.98 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45-7.56 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, brs).

[0757]

Ejemplo 174

[0758]

[Chem. 192]



[0759]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 210-211°C

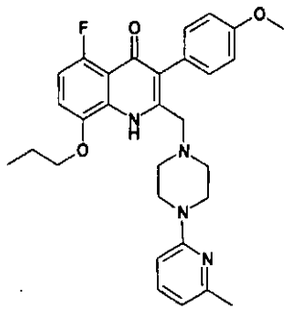
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.66-2.70 (4H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.66-6.69 (2H, d, J=5.3 Hz), 6.76-6.97 (4H, m), 7.15-7.19 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.28-8.30 (2H, d, J=5.3 Hz), 9.90-10.2 (1H, brs).

[0760]

Ejemplo 175

[0761]

[Chem. 193]



[0762]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-ilmetil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-206°C

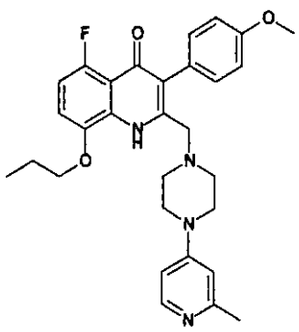
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06-1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.93 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.62-2.64 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.41-6.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.50-6.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 10.2 (1H, s).

[0763]

Ejemplo 176

[0764]

[Chem. 194]



[0765]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-[4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-ilmetil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

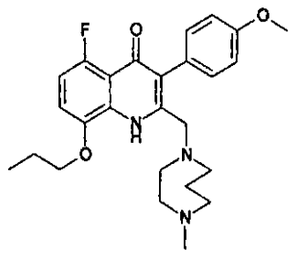
^{1}H-RMN (CDCl3) δppm: 1.05-1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.60-2.70 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.05-4.10 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.45-6.55 (2H, m), 6.74-6.95 (4H, m), 7.13-7.17 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.17-8.19 (1H, d, J=5.9 Hz), 10.04 (1H, s).

[0766]

Ejemplo 177

[0767]

[Chem. 195]



[0768]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-(4-metil-[1,4]diazepam-1-ilmetil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 243-244°C

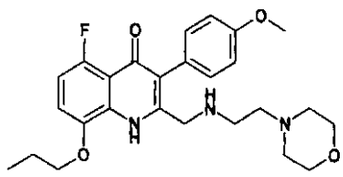
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.13-1.20 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 2.30-2.60 (3H, m), 2.70-2.90 (6H, m), 3.40-3.77 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.76-6.96 (4H, m), 7.08-7.12 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.60 (1H, s).

[0769]

Ejemplo 178

[0770]

[Chem. 196]



[0771]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-[(2-morfolin-4-iletilamino)metil]-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 135-137°C

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11-1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.87-2.15 (3H, m), 2.39-2.42 (4H, m), 2.46-2.51 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.64-2.68 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.65-3.68 (4H, t, J=4.6 Hz),

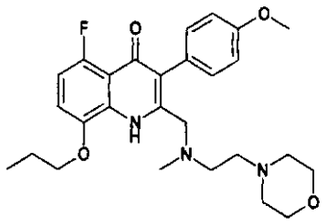
3.74 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.74-6.96 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 10.35 (1H, s).

[0772]

Ejemplo 179

[0773]

[Chem. 197]



[0774]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-{[metil-(2-morfolin-4-iletil)amino]metil}-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 127-128°C

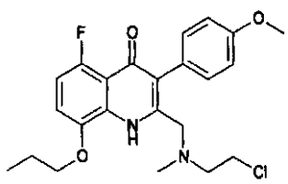
^{1}H-RMN (CDCl3) δppm: 1.10-1.17 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 2.30-2.42 (7H, m), 2.46-2.52 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.52-3.63 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.13-7.18 (2H, d, J=8.7 Hz), 10.11 (1H, s).

[0775]

Ejemplo 180

[0776]

[Chem. 198]



[0777]

Producción de 2-{[(2-cloroetil)metilamino]metil}-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 168 usando material de partida apropiado.

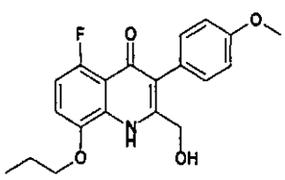
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 100-1.10 (3H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.48 2H, m), 3.82 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.75-6.96 (4H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 8.89 (0.6H, brs), 9.31 (0.4H, brs).

[0778]

Ejemplo 181

[0779]

[Chem. 199]



[0780]

Producción de 5-fluoro-2-hidroximatil-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Una solución en diclorometano (30 ml) de metil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato (5.0 g, 13 mmol) fue enfriada a -78°C, y se añadió diisobutilaluminio hidrogenado (DIBAL-H, 1M como solución en tolueno, 30 ml) a la misma, gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 3 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se agregó hidróxido de sodio 5N a la misma, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 10 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo de 5-fluoro-2-hidroximatil-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (4.8 g, rendimiento: 85%).

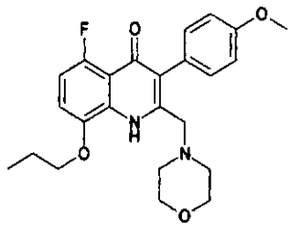
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.04-1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.02-4.07 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.39 (2H, s), 4.67 (1H, brs), 6.71-6.83 (4H, m), 6.95-6.98 (2H, m), 9.82 (1H, s).

[0781]

Ejemplo 182

[0782]

[Chem. 200]



[0783]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilmetil-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 175-176°C

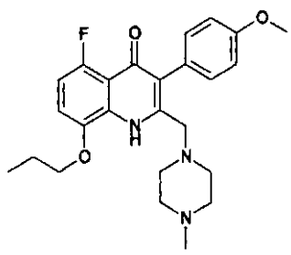
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.09-1.14 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.78-1.94 (2H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55-3.68 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.79-7.00 (3H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 10.21 (1H, brs).

[0784]

Ejemplo 183

[0785]

[Chem. 201]



[0786]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 173 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 204-205°C

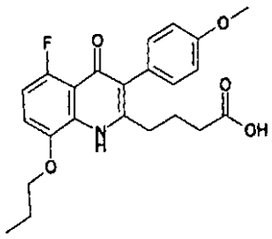
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.18-1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-2.08 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.36-2.79 (8H, m), 3.49 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.68-7.00 (4H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 10.21 (1H, brs).

[0787]

Ejemplo 184

[0788]

[Chem. 202]



[0789]

Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-il]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 154-156°C

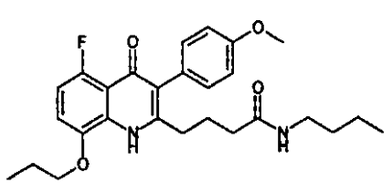
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-1.71 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, dd, J=4.0 Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

[0790]

Ejemplo 185

[0791]

[Chem. 203]



[0792]

Producción de *N*-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-il]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido (dietil éter)

Punto de fusión: 134-136°C

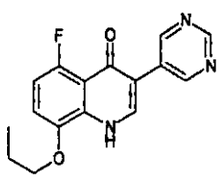
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.82 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.30 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.84 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.98-2.03 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.81-6.93 (3H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.82 (1H, t, J=5.0 Hz), 10.97 (1H, brs).

[0793]

Ejemplo 186

[0794]

[Chem. 204]



[0795]

Producción de 5-fluoro-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: > 250°C

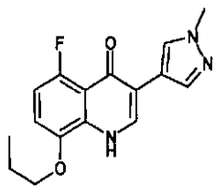
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 4.14 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.8, 12.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J=3.9, 8.8 Hz), 8.12 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.10 (1H, s), 11.68 (1H, s).

[0796]

Ejemplo 187

[0797]

[Chem. 205]



[0798]

Producción de 5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 223-225°C

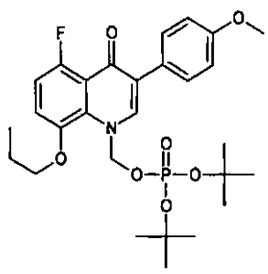
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.7, 12.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J=3.9, 8.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.37 (1H, s), 11.36 (1H, d, J=5.4 Hz).

[0799]

Ejemplo 188

[0800]

[Chem. 206]



[0801]

Producción de fosfato de di-tert-butil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

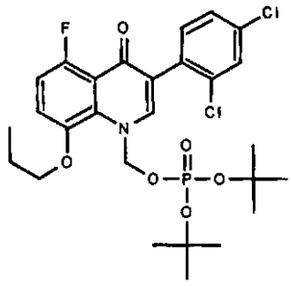
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.32 (2H, d, J= 13.0 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, s).

[0802]

Ejemplo 189

[0803]

[Chem. 207]



[0804]

Producción de fosfato de di-tert-butil 3-(2,4-diclorofenil) -5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

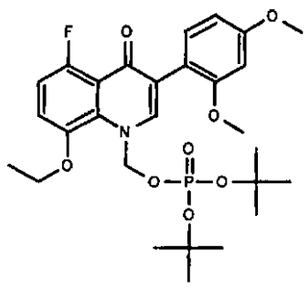
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.30 (2H, d, J= 12.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=9.0, 10.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J=4.4, 9.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J= 2.1, 8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.75 (1H, s).

[0805]

Ejemplo 190

[0806]

[Chem. 208]



[0807]

Producción de fosfato de di-tert-butil 3-(2,4-dimetoxifenil) -8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

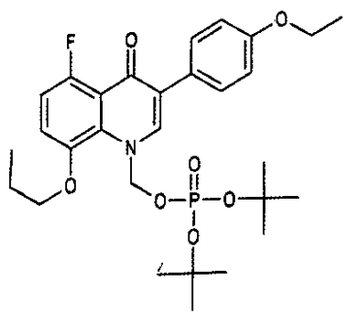
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.37 (18H, s), 1.54 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.28 (2H, d, J= 11.9 Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=9.0, 10.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.72 (1H, s).

[0808]

Ejemplo 191

[0809]

[Chem. 209]



[0810]

Producción de fosfato de di-tert-butil 3-(4-etoxifenil) -5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

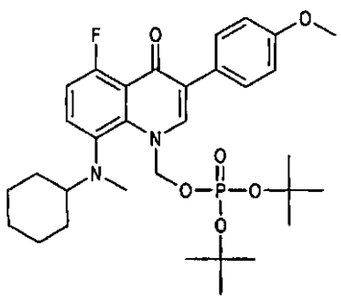
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.36 (18H, s), 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.32 (2H, d, J= 13.0 Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.61 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.78 (1H, s).

[0811]

Ejemplo 192

[0812]

[Chem. 210]



[0813]

Producción de fosfato de di-tert-butil 8-(ciclohexilmetilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

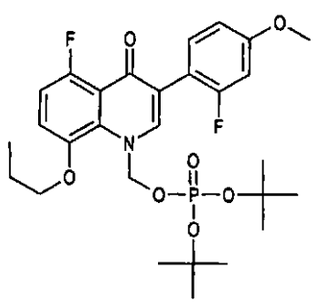
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.02-1.90 (28H, m), 2.50-2.75 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.97 (1H, dd, J=9.4, 10.7 Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=5.1, 8.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J=9.4, 12.1 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, s).

[0814]

Ejemplo 193

[0815]

[Chem. 211]



[0816]

Producción de fosfato de di-tert-butil 5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

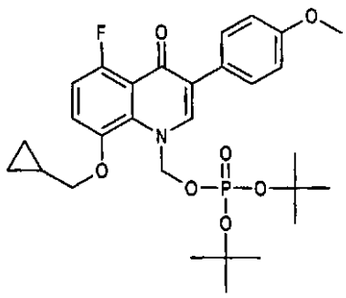
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.36 (18H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.30 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J=9.0, 10.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.51 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s).

[0817]

Ejemplo 194

[0818]

[Chem. 212]



[0819]

Producción de fosfato de di-tert-butil 8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

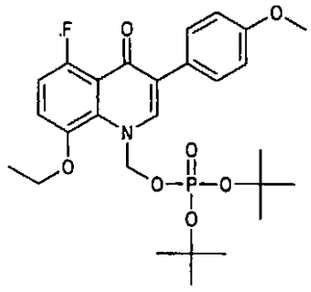
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 0.35-0.50 (2H, m), 0.60-0.75 (2H, m), 1.25-1.45 (19H, m), 3.83 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=7.1 Hz), 6.40 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.04 (1H, dd, J=4.6, 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, s).

[0820]

Ejemplo 195

[0821]

[Chem. 213]



[0822]

Producción de fosfato de di-tert-butil 8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

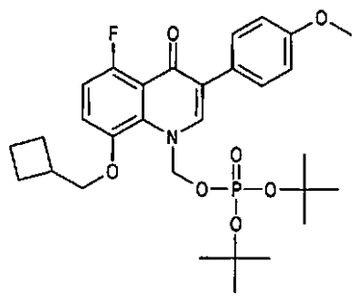
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.36 (18H, s), 1.55 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.33 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s).

[0823]

Ejemplo 196

[0824]

[Chem. 214]



[0825]

Producción de fosfato de di-tert-butil 8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetil

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.36 (18H, s), 1.85-2.10 (4H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.30 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.90-7.00 (3H,

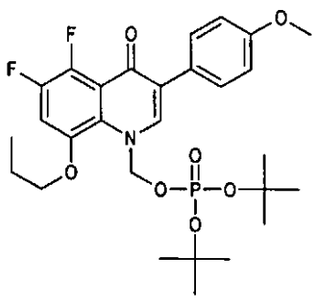
m), 7.07 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, s).

[0826]

Ejemplo 197

[0827]

[Chem. 215]



[0828]

Producción de fosfato de di-tert-butil 5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

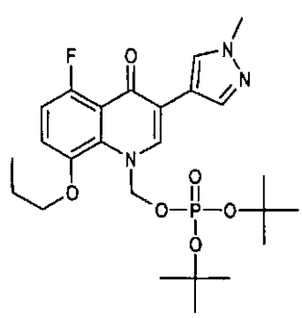
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.12 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.28 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=6.8, 11.6 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.78 (1H, s).

[0829]

Ejemplo 198

[0830]

[Chem. 216]



[0831]

Producción de fosfato de di-tert-butil 5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

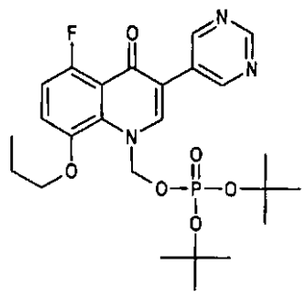
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.37 (18H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.34 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J=9.0, 11.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, s).

[0832]

Ejemplo 199

[0833]

[Chem. 217]



[0834]

Producción de fosfato de di-tert-butil 5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

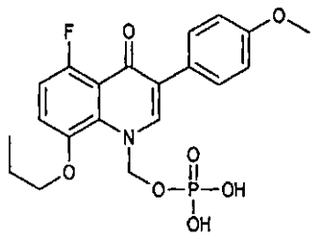
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.36 (18H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.36 (2H, d, J=13.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9.0, 10.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 9.08 (2H, s), 9.15 (1H, s).

[0835]

Ejemplo 200

[0836]

[Chem. 218]



[0837]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

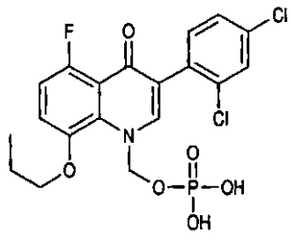
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.26 (2H, d, J=11.2 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J=9.1, 11.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J=4.5, 9.1 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.00 (1H, s).

[0838]

Ejemplo 201

[0839]

[Chem. 219]



[0840]

Producción de monofosfato de [3-(2,4-dicloro-fenil) -5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

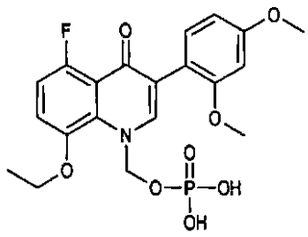
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.24 (2H, d, J= 11.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J=9.0, 11.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J=4.6, 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J= 2.1, 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.97 (1H, s).

[0841]

Ejemplo 202

[0842]

[Chem. 220]



[0843]

Producción de monofosfato de [3-(2,4-dimetoxifenil) -8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

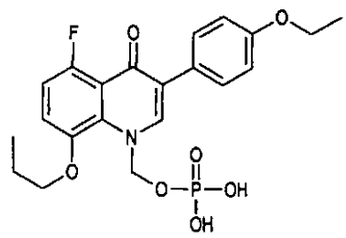
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.45 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.69 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.20 (2H, d, J=9.7 Hz), 6.56 (1H, dd, J= 2.4, 8.2 Hz), 6.61 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.5 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.80 (1H, s).

[0844]

Ejemplo 203

[0845]

[Chem. 221]



[0846]

Producción de monofosfato de [3-(4-etoxifenil) -5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

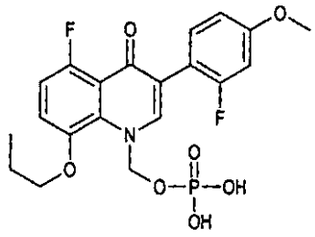
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.00-4.15 (4H, m), 6.28 (2H, d, J= 11.2 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s).

[0847]

Ejemplo 204

[0848]

[Chem. 222]



[0849]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

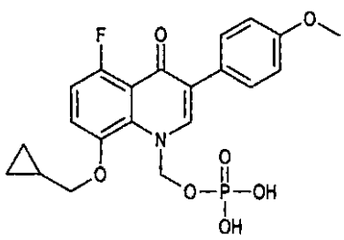
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.24 (2H, d, J= 10.9 Hz), 6.75-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 11.4 Hz), 7.24-7.50 (2H, m), 7.95 (1H, s).

[0850]

Ejemplo 205

[0851]

[Chem. 223]



[0852]

Producción de monofosfato de [8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

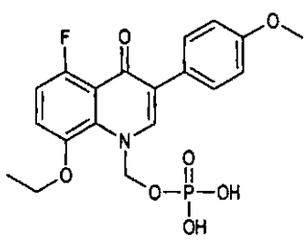
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.35-0.45 (2H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 1.30-1.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.36 (2H, d, J= 11.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.03 (1H, s).

[0853]

Ejemplo 206

[0854]

[Chem. 224]



[0855]

Producción de monofosfato de [8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

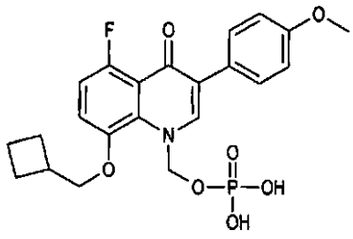
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.45 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.79 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.28 (2H, d, J= 10.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.03 (1H, s).

[0856]

Ejemplo 207

[0857]

[Chem. 225]



[0858]

Producción de monofosfato de [8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

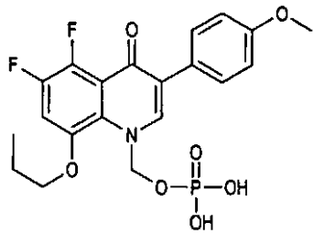
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.60-2.20 (6H, m), 2.70-2.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.25 (2H, d, J= 11.5 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.0, 11.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.5, 9.Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, s).

[0859]

Ejemplo 208

[0860]

[Chem. 226]



[0861]

Producción de monofosfato de [5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

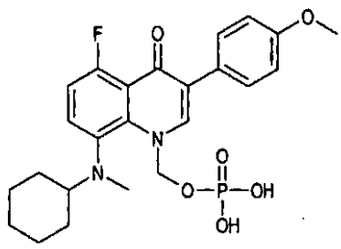
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.705-2.00 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.25 (2H, d, J= 11.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.70 (3H, m), 8.07 (1H, s).

[0862]

Ejemplo 209

[0863]

[Chem. 227]



[0864]

Producción de monofosfato de [8-(ciclohexilmetilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

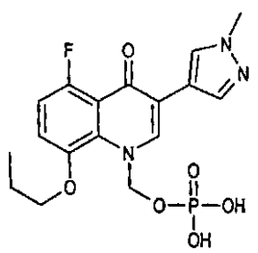
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.75-2.00 (10H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.90-4.60 (1H, m), 5.85 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.48 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.6, 11.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J=3.2, 8.6 Hz), 8.22 (1H, s).

[0865]

Ejemplo 210

[0866]

[Chem. 228]



[0867]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo]

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

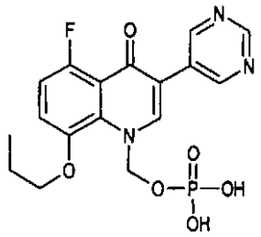
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 3.80-4.15 (5H, m), 6.29 (2H, d, J= 10.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 11.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.32 (1H, s).

[0868]

Ejemplo 211

[0869]

[Chem. 229]



[0870]

Producción de monofosfato de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-4H-quinolin-1-ilmetilo)

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 24 usando material de partida apropiado.

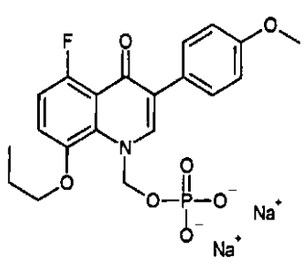
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.05 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.32 (2H, d, J= 12.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 11.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.5, 9.1 Hz), 8.39 (1H, s), 9.10 (2H, s), 9.13(1H, s).

[0871]

Ejemplo 212

[0872]

[Chem. 230]



[0873]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 204-206°C

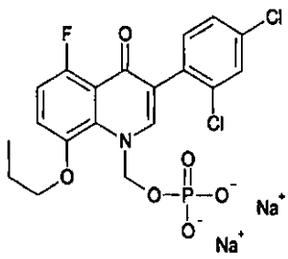
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.04 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.6, 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, s).

[0874]

Ejemplo 213

[0875]

[Chem. 231]



[0876]

Producción de monofosfato de [3-(2,4-diclorofenil) -5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

Punto de fusión: 208-210°C

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

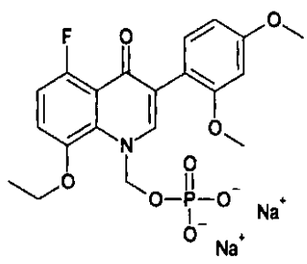
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.96 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.75-1.95 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.1, 12.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.7, 9.1 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.21 (1H, s).

[0877]

Ejemplo 214

[0878]

[Chem. 232]



[0879]

Producción de monofosfato de [3-(2,4-dimetoxifenil) -8-etoxi-5-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

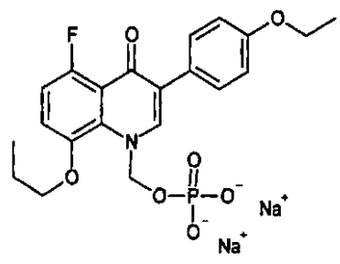
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.03 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=9.0, 12.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.7, 9.0 Hz), 8.09 (1H, s).

[0880]

Ejemplo 215

[0881]

[Chem. 233]



[0882]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-etoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 200-202°C

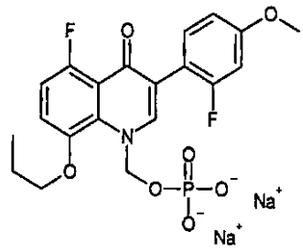
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 6.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=4.6, 9.1 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.15 (1H, s).

[0883]

Ejemplo 216

[0884]

[Chem. 234]



[0885]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(2-fluoro-4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 208-210°C

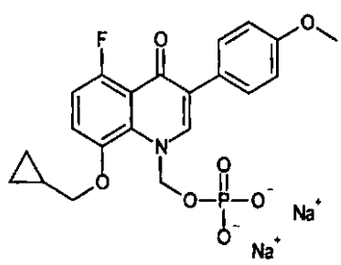
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.57 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.96 (2H, d, J=6.7 Hz), 5.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=8.4, 12.2 Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 8.12 (1H, s).

[0886]

Ejemplo 217

[0887]

[Chem. 235]



[0888]

Producción de monofosfato de [8-ciclopropilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 202-204°C

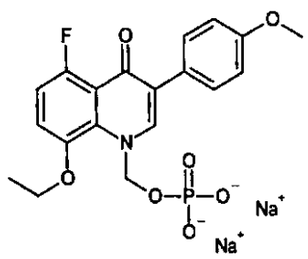
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.20-0.35 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.20-1.45 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, d, J=7.3 Hz), 6.09 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.7, 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, s).

[0889]

Ejemplo 218

[0890]

[Chem. 236]



[0891]

Producción de monofosfato de [8-etoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 206-208°C

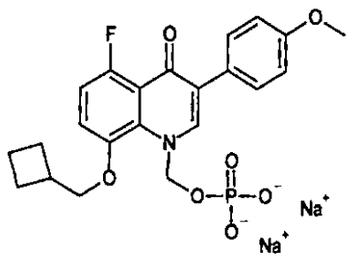
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.6, 8.9 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s).

[0892]

Ejemplo 219

[0893]

[Chem. 237]



[0894]

Producción de monofosfato de [8-ciclobutilmetoxi-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

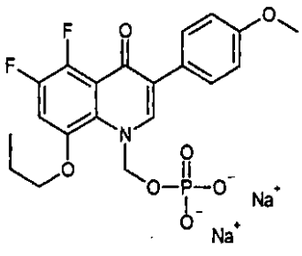
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 1.63-2.10 (6H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.99 (2H, d, J=9.8 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=4.7, 9.1 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.14 (1H, s).

[0895]

Ejemplo 220

[0896]

[Chem. 238]



[0897]

Producción de monofosfato de [5,6-difluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-206°C

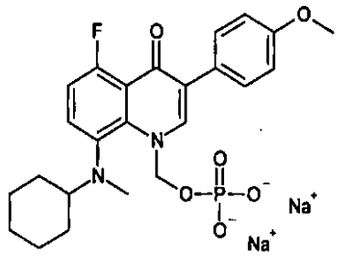
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.94 (3H, d, J=7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.02 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.90-7.50 (5H, m), 8.16 (1H, s).

[0898]

Ejemplo 221

[0899]

[Chem. 239]



[0900]

Producción de monofosfato de [8-(ciclohexilmetilamino)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 196-198°C

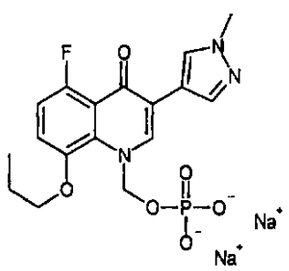
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.60-1.75 (10H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.80 (1H, dd, J=7.7, 7.8 Hz), 6.80-7.05 (4H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 8.18 (1H, s).

[0901]

Ejemplo 222

[0902]

[Chem. 240]



241

[0903]

Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 212-214°C

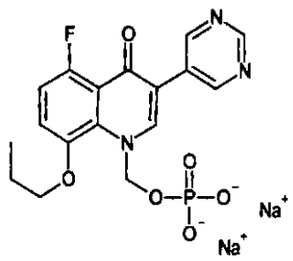
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.94 (3H, d, J=7.5 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.99 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9.0, 12.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.7, 9.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, s).

[0904]

Ejemplo 223

[0905]

[Chem. 241]



[0906]

Producción de monofosfato de (5-fluoro-4-oxo-8-propoxi-3-pirimidin-5-il-4H-quinolin-1-ilmetilo) sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 205-207°C

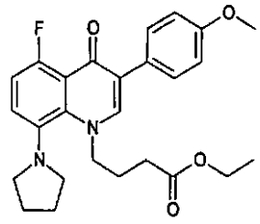
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.96 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.10 (2H, d, J=9.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.9, 12.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J=4.4, 8.9 Hz), 8.41 (1H, s), 8.94 (2H, s), 8.96 (1H, s).

[0907]

Ejemplo 224

[0908]

[Chem. 242]



[0909]

Producción de butirato de 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il] etilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 31 usando material de partida apropiado.

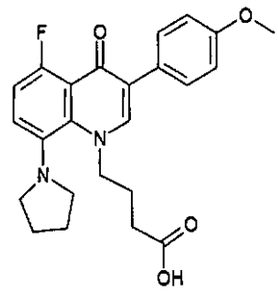
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.23-1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 1.91-2.15 (6H, m), 2.52-2.87 (2H, m), 3.14-3.44 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, q, J=6.1 Hz), 4.59-4.64 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.87-7.03 (3H, m), 7.14-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.55-7.73 (2H, m).

[0910]

Ejemplo 225

[0911]

[Chem. 243]



[0912]

Producción de ácido 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

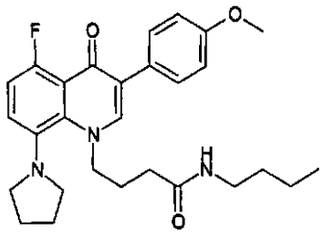
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.63-1.81 (2H, m), 1.87-2.14 (6H, m), 2.57-2.81 (2H, m), 3.14-3.39 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.61-4.66 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.84-7.01 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.52-7.63 (3H, m).

[0913]

Ejemplo 226

[0914]

[Chem. 244]



[0915]

Producción de *N*-butil-4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4H-quinolin-1-il]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Amorfo pardo

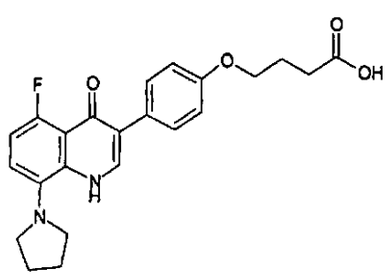
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 0.82-0.88 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.21-1.31 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.89-2.10 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.58-4.63 (2H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m).

[0916]

Ejemplo 227

[0917]

[Chem. 245]



[0918]

Producción de ácido 4-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-il)fenoxi]butírico

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 32 usando material de partida apropiado.

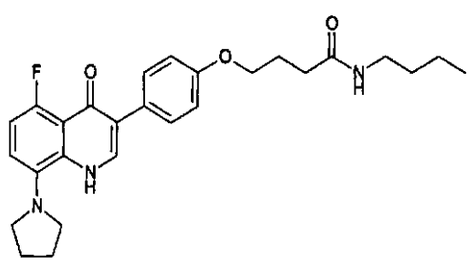
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.80-2.00 (6H, m), 2.33-2.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.00-3.05 (4H, m), 3.96-4.01 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-6.93 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.50-7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.80-12.20 (1H, brs).

[0919]

Ejemplo 228

[0920]

[Chem. 246]



[0921]

Producción de *N*-butil-4-[4-(5-fluoro-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-il)fenoxi]butilamida

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 33 usando material de partida apropiado.

Polvo amarillo pálido

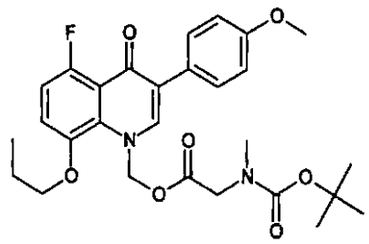
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.81-0.87 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.19-1.40 (4H, m), 1.85-1.95 (6H, m), 2.19-2.25 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97-3.10 (6H, m), 3.93-3.98 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 10.97 (1H, brs).

[0922]

Ejemplo 229

[0923]

[Chem. 247]



[0924]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (tert-butoxicarbonilmetilamino) acetato

Se agregaron yoduro de sodio (1.4 g, 0.9 mmol) e hidruro de sodio (60% en base de aceite, 220 mg, 5.5 mmol) a una solución en DMF (15 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (1.0 g, 3.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregó Clorometil (tert-butoxicarbonilmetilamino) acetato (2.52 g, 10.6 mmol) a la mezcla de reacción mientras se enfriaba con hielo, y luego la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y luego la mezcla fue sometida a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 2 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo amarillo pálido de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (tert-butoxicarbonil metilamino) acetato (290 mg, rendimiento: 18%).

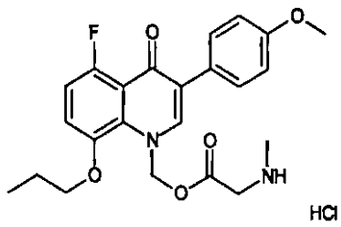
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 100-1.15 (3H, m), 1.29-1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.88-2.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 6.46-6.51 (2H, s), 6.90-7.15 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74-7.79 (1H, s).

[0925]

Ejemplo 230

[0926]

[Chem. 248]



[0927]

Producción de metilaminoacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo clorhidrato

Una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (1 ml) se agregó a una solución en acetato de etilo (2 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (tert-butoxicarbonil metilamino)acetato (100 mg, 0.19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El material depositado insoluble fue recolectado por filtración, lavado con acetona, y luego secado, dando un polvo blanco de metilaminoacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo clorhidrato (78. 3 mg, rendimiento: 88%).

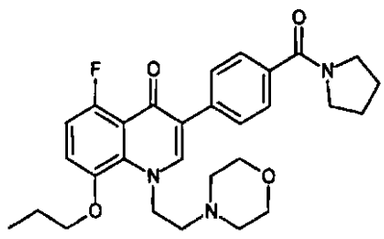
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.45-2.60 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.61 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=9.1, 11.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J=4.5, 9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.17 (1H, s), 9.14 (2H, br).

[0928]

Ejemplo 231

[0929]

[Chem. 249]



[0930]

Producción de 5-fluoro-1-(2-morfolin-4-iletil)-8-propoxi-3-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 106 usando material de partida apropiado.

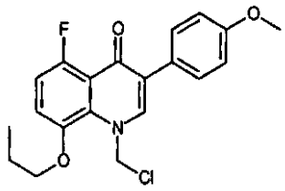
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.77-1.88 (6H, m), 2.31-2.34 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.37-3.44 (8H, m), 4.04 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.67 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.0 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, s).

[0931]

Ejemplo 232

[0932]

[Chem. 250]



[0933]

Producción de 1-clorometil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2 ml) se agregó a una solución en acetato de etilo (3 ml) de fosfato de di-tert-butil 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (300 mg, 0.55 mmol) mientras se enfriaba con hielo y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. El material insoluble depositado fue recolectado por filtración y secado, dando un polvo blanco de 1-clorometil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (18 mg, rendimiento: 92%).

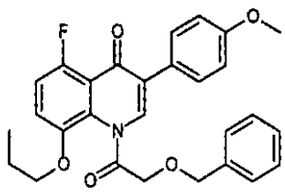
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.70-2.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.40 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.51 (1H, s), 8.59 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0934]

Ejemplo 233

[0935]

[Chem. 251]



[0936]

Producción de 1-(2-benciloxiacetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

Se agregó benciloxicloruro de acetilo (1.9 ml, 3 peso equivalente) a una solución en diclorometano (50 ml) de 4-(tert-butildimetilsililoxi)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-quinolin (1.5 g, 3.4 mmol) mientras se enfriaba con hielo y la mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, seguida por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 2 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, dando una sustancia oleosa incolora de 1-(2-benciloxiacetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (250 mg, rendimiento: 15%).

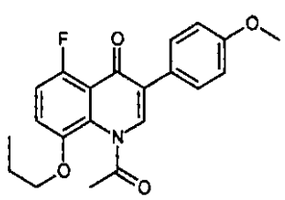
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.38 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95-7.40 (7H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, s).

[0937]

Ejemplo 234

[0938]

[Chem. 252]



[0939]

Producción de 1-acetil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 233 usando material de partida apropiado.

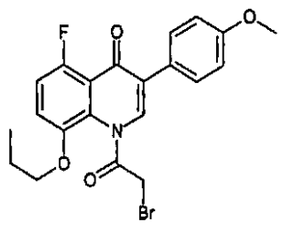
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.02 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, s).

[0940]

Ejemplo 235

[0941]

[Chem. 253]



[0942]

Producción de 1-(2-bromoacetil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 233 usando material de partida apropiado.

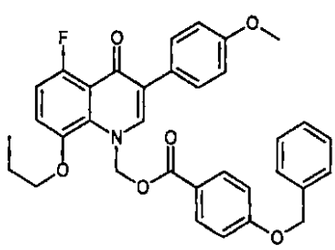
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 0.95-1.15 (3H, m), 1.70-2.05 (2H, m), 3.80-4.20 (7H, m), 6.50-8.00 (7H, m).

[0943]

Ejemplo 236

[0944]

[Chem. 254]



[0945]

Producción de 4-benciloxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 229 usando material de partida apropiado.

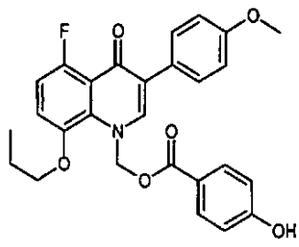
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 5.11 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.90-7.15 (6H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.62 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.9 Hz).

[0946]

Ejemplo 237

[0947]

[Chem. 255]



[0948]

Producción de 4-hidroxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

Se agregó paladio/carbono al 10% (260 mg) a una solución en THF (30 ml) y etanol (15 ml) de 4-benciloxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (2.6 g, 4.6 mmol). La mezcla fue sometida a sustitución de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después de completarse de la reacción, se retiró el catalizador mediante filtración usando Celita, y la mezcla fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida, dando un polvo amarillo pálido de 4-hidroxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (2.22 g, rendimiento: cuantitativo).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.63 (2H, s), 6.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=4.4, 9.0 Hz), 7.22 (1H, br), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, s).

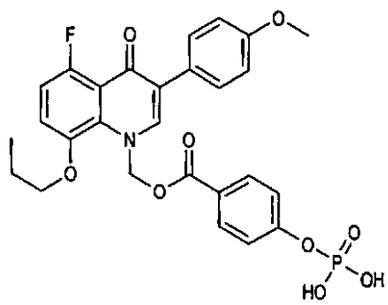
[0949]

Ejemplo 238

[0950]

[0953]

[Chem. 257]



[0954]

Producción de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución en diclorometano (10 ml) de 4-(di-tert-butoxi-fosfono)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (500 mg) mientras se enfriaba con hielo, y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida en un baño de temperatura no mayor de 30°C. El residuo se recristalizó desde acetato de etilo-*n*-hexano, dando un polvo amarillo pálido de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (406.7 mg, rendimiento: 98%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.64 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.1, 11.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J=4.4, 9.1 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.38 (1H, s).

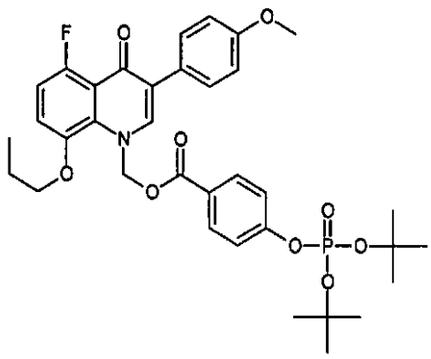
[0955]

Ejemplo 240

[0956]

[Chem. 258]

[Chem. 256]



[0951]

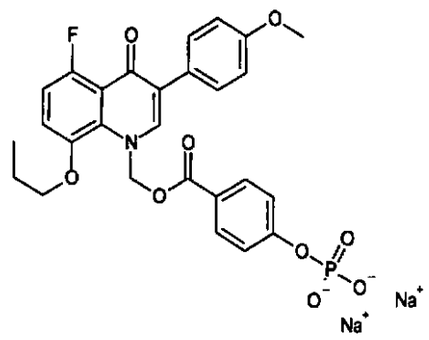
Producción de 4-(di-tert-butoxifosfono)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

Se suspendió 4-hidroxibenzoato de 5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2.2 g, 4.6 mmol) en acetona (50 ml). Se agregaron Tetrasol (420 mg) y di-tert-butil diisopropil fosforamidita (1.9 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (2.9 ml) se añadió a la misma, seguido por agitación a la misma temperatura por 2 horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa de bicarbonato de sodio se agregaron a la mezcla de reacción. La mezcla resultante fue agitada y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, seguido por extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (*n*-hexano : acetato de etilo = 100 : 1 → 2 : 1). El material purificado fue concentrado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido amorfo blanco de 4-(di-tert-butoxifosfono)benzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (2.51 g, rendimiento: 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.63 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=4.4, 9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d, J=8.5 Hz).

[0952]

Ejemplo 239



[0957]

Producción de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo sal disódica

Se suspendió 4-fosfonoxibenzoato de 5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo (397 mg) en isopropil alcohol (10 ml) mientras se enfriaba con hielo. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1.5 ml) a la misma y la suspensión se agitó a la misma temperatura por 1 hora. El material insoluble depositado fue recolectado por filtración y se recristalizó desde acetona-agua, dando un polvo blanco de 4-fosfonoxibenzoato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo disodio sal (338.6 mg).

Punto de fusión: 205-207°C

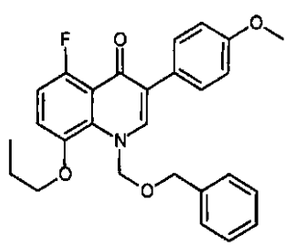
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.81 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-2.00 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.30 (2H, s), 6.68 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9.1, 12.1 Hz), 7.05-7.20 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, s).

[0958]

Ejemplo 241

[0959]

[Chem. 259]



[0960]

Producción de 1-benciloximatil-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 229 usando material de partida apropiado.

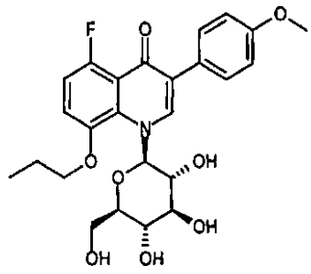
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.75-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.44 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.90-7.40 (9H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s).

[0961]

Ejemplo 242

[0962]

[Chem. 260]



[0963]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximatiltetrahidro-piran-2-il)-1H-quinolin-4-ona

1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosil (17.0 g, 41.3 mmol), bromuro de benciltri-*n*-butilamonio (1.3 g, 4.16 mmol), carbonato de potasio (14.37 g, 104 mmol) y agua (0.45 ml) fueron agregados secuencialmente en este orden a una solución en cloroformo (90 ml) de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil)-8-propoxi-1H-quinolin-4-ona (6.75 g, 20.6 mmol). Se agregó cloroformo (27 ml) a la mezcla de reacción resultante y la mezcla fue agitada entonces a temperatura ambiente por 39 horas. Se agregó ácido clorhídrico 2N (80 ml) a la mezcla así obtenida mientras se enfriaba con hielo, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 30 : 1 → 4 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml), y se añadió una solución acuosa (8.16 ml) de hidróxido de potasio (5.44 g) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de

reacción resultante fue concentrada bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico 2N (20.4 ml) al residuo, y se hizo extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 50 : 1 → 20 : 1 → acetato de etilo : metanol = 30 : 1). El producto purificado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue recristalizado entonces desde acetato de etilo, dando un polvo blanco de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximatiltetrahidropiran-2-il)-1H-quinolin-4-ona (0.38 g).

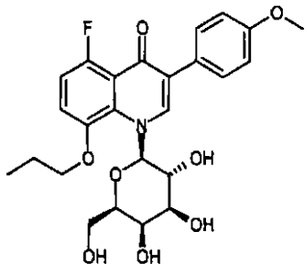
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.24-3.41 (3H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.11 (2H, m), 4.69 (1H, t, J=5.5 Hz), 5.14-5.16 (2H, m), 5.33 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.94-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s).

[0964]

Ejemplo 243

[0965]

[Chem. 261]



[0966]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-hidroximatil tetrahidropiran-2-il)-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 242 usando material de partida apropiado.

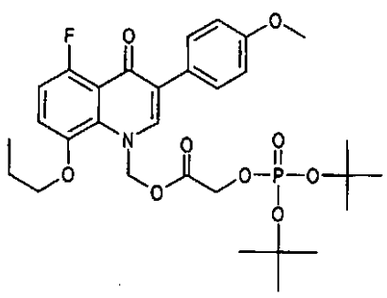
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.81-1.89 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.57-3.58 (3H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 4.91 (1H, d, J=5.7 Hz), 5.17 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96-7.05 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J=4.5 Hz, 9.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

[0967]

Ejemplo 244

[0968]

[Chem. 262]



[0969]

Producción de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil (di-tert-butoxifosfono) acetato

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 23 usando material de partida apropiado.

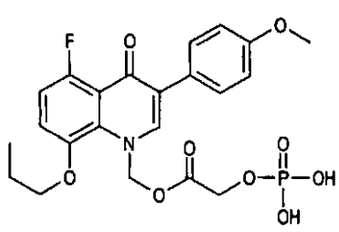
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.09 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (18H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.53 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.51 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, s).

[0970]

Ejemplo 245

[0971]

[Chem. 263]



[0972]

Producción de fosfonoxiacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 239 usando material de partida apropiado.

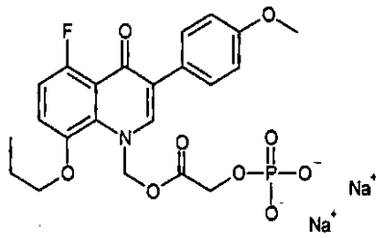
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.65-1.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.45 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.49 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.1, 11.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.4, 9.1 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, s).

[0973]

Ejemplo 246

[0974]

[Chem. 264]



[0975]

Producción de fosfonoxiacetato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil sal disódica

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 25 usando material de partida apropiado.

Punto de fusión: 160-162°C

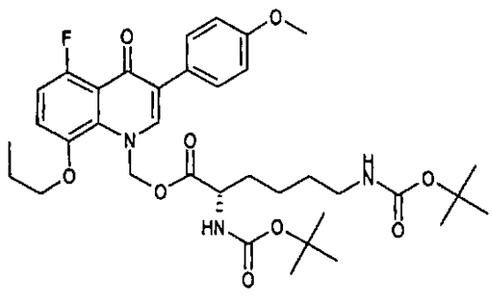
^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.84 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.25 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.26 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J=9.2, 12.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.5, 9.2 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.7 Hz),7.78 (1H, s).

[0976]

Ejemplo 247

[0977]

[Chem. 265]



[0978]

Producción de (S)-2,6-bis-tert-butoxicarbonilaminohexanato de 5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 229 usando material de partida apropiado.

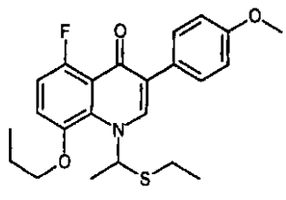
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.20-1.75 (24H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.48 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s).

[0979]

Ejemplo 248

[0980]

[Chem. 266]



[0981]

Producción de 1-(1-etilsulfaniletil)-5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -8-propoxi-1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 229 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δppm: 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.79 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30 (1H, q, J=7.3 Hz), 2.33 (1H, q, J=7.3 Hz), 3.85 (3H,

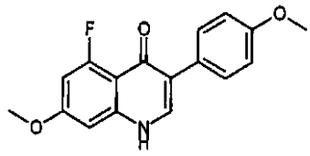
s), 4.00 (1H, td, J=6.7, 8.9 Hz), 4.12 (1H, td, J=6.7, 8.9 Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, s).

[0982]

Ejemplo 249

[0983]

[Chem. 267]



[0984]

Producción de 5-fluoro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando material de partida apropiado.

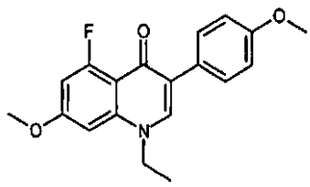
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.65 (1H, d, J= 13.6 Hz), 6.76 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=5.8 Hz), 11.75 (1H, brs).

[0985]

Ejemplo 250

[0986]

[Chem. 268]



[0987]

Producción de 1-etil-5-fluoro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil) -1H-quinolin-4-ona

El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando material de partida apropiado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.33 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.74 (1H, d, J= 13.7 Hz), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (2H, d,

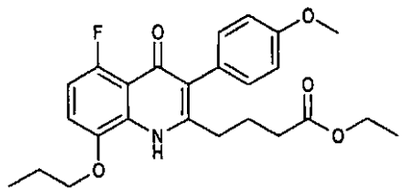
260

J=8.7 Hz), 8.04 (1H, s).

Ejemplo 251

[0988]

[Chem. 269]



[0989]

Producción de butirato de 4-[5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-1,4-dihidroquinolin-2-il] etilo

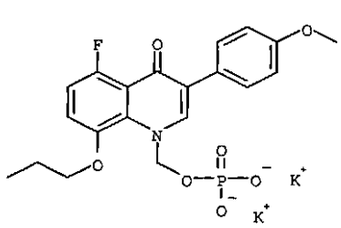
El compuesto citado más arriba fue preparado de la misma manera que en el Ejemplo 2 usando material de partida apropiado.

Polvo blanco (acetato de etilo)

Punto de fusión: 177-179°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δppm: 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81-6.94 (3H, m), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=4.0 Hz, 8.8 Hz), 10.40 (1H, brs).

Ejemplo 252



Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil] sal dipotásica

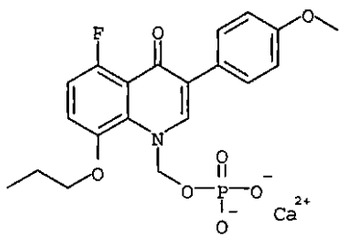
Se suspendió monofosfato de [5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-

quinolin-1-ilmetilo] (800 mg, 1.83 mmol) en isopropil alcohol (30 ml). Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de potasio (3.66 ml, 3.66 mmol) a la misma a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1.5 horas. El material insoluble generado fue recolectado por filtración, recristalizado desde acetona-agua y luego secado, dando un polvo blanco de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal dipotásica (445 mg, rendimiento: 47%).

Punto de fusión: 184-186°C

^{1}H-RMN (D_2O) δppm: 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=6.7Hz), 6.05 (2H, d, J=9.1Hz), 6.93-7.01 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J=4.6, 9.1Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s).

Ejemplo 253



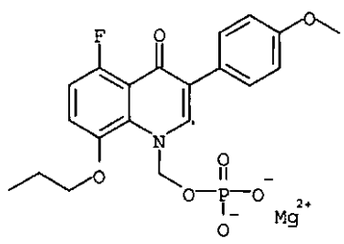
Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil] sal de calcio

Se disolvió monofosfato de [5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil] sal disódica (800 mg, 1.66 mmol) en agua (4 ml). Se añadió una solución acuosa de cloruro de calcio (202 mg, 1.82 mmol) (1 ml) a la misma a temperatura ambiente. El sólido depositado fue recolectado por filtración, lavado con agua y acetona, y luego secado, dando un polvo blanco de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H- quinolin-1-ilmetil] sal de calcio (690 mg, rendimiento: 87%).

Punto de fusión: 255-258°C (se descompone)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δppm: 0.79-0.89 (3H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.91-4.01 (2H, m), 6.09-6.16 (2H, m), 6.74-6.90 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.40-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, s).

Ejemplo 254



Producción de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetil] sal de magnesio

Se suspendió monofosfato de [5-Fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal disódica (1.0 g, 2.07 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió una solución en metanol (4.3 ml) de cloruro de magnesio (198 mg, 2.08 mmol) a la misma a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. El sólido depositado después de condensación fue recolectado por filtración, lavado con agua y acetona, y luego secado, dando un polvo blanco de monofosfato de [5-fluoro-3-(4-metoxifenil) -4-oxo-8-propoxi-4H-quinolin-1-ilmetilo] sal de magnesio (845 mg, rendimiento: 88%).

Punto de fusión: 265-269°C (se descompone)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 80°C) δppm: 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5Hz), 6.09 (2H, d, J=10.4Hz), 6.80-6.98 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=4.6, 8.6Hz), 7.58 (2H, d, J=8.7Hz), 8.00 (1H, s).

[0990]

Prueba farmacológica Ejemplo 1

Evaluación de la mejora de la disfunción mitocondrial usando líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP^+)

En líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y en las cuales la actividad mitocondrial fue deteriorada por tratamiento con MPP^+ (Bollimuntha S. et al., J Biol Chem, 280, 2132-2140 (2005) y Shang T. et al., J Biol Chem, 280, 34644-34653 (2005)), el mejoramiento de la disfunción mitocondrial se evaluó sobre la base de la medición de valores para la actividad de reducción de la oxidación mitocondrial usando colorante fluorescente Alamar Blue después de la adición del compuesto (Nakai M. et al, Exp Neurol, 179, 103-110 (2003)).

[0991]

Las líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y fueron cultivadas sobre medio de Eagle modificado de Dulbecco que contenía 10% suero bovino fetal

DMEM que contenía 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina como antibióticos) a 37°C en la presencia de 5% dióxido de carbono. Las células fueron dispersadas sobre una placa negra de 96 pozos recubierta con poli-D-lisina a una concentración de 3-6 x 10^4 células/cm^2 (cantidad de medio: 100 µl/pozo), y se cultivaron en el medio anterior durante dos días. Adicionalmente, el medio fue cambiado a DMEM que contenía un suplemento al 1% de N2 (N2-DMEM) o a un medio (100 µl/pozo) en el cual se disolvió MPP^+ 1.5 mM. Las células fueron cultivadas en el mismo por 39 a 48 horas, y luego se sometieron a un sistema de medición de la actividad de reducción oxidación mitocondrial. Una muestra del compuesto que había sido disuelta previamente en dimetil sulfóxido (DMSO) fue diluida con N2-DMEM, y se agregó en un volumen de 10 µl/pozo 24 horas antes de la medición de la actividad (concentración final del compuesto: 0.01 a 1 µg/ml).

[0992]

Después de eliminar el medio por succión, se agregó una solución salina balanceada que contenía azul de Alamar al 10% (cloruro de sodio 154 mM, cloruro de potasio 5.6 mM, cloruro de calcio2.3 mM, cloruro de magnesio 1.0 mM, bicarbonato de sodio3.6 mM, glucosa5 mM, HEPES5 mM, pH 7.2) en un volumen de 100 µl/pozo, y reaccionó en una incubadora a 37°C durante 1 hora. La intensidad de la fluorescencia fue detectada usando un detector de fluorescencia (un producto de Hamamatsu Photonics K.K., longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de medición 580 nm) para así medir la actividad de oxidación reducción mitocondrial.

[0993]

La intensidad fluorescente del pozo de las células cultivadas en un medio que contenía MPP^+ y en cada uno de los compuestos de muestra fue relativamente evaluada con base en el 100% de intensidad de fluorescencia de las células cultivadas en un medio que contenía DMSO solamente (concentración final: 0.1%). Cuando los grupos de células inducidas por MPP^+- exhibían intensidad de fluorescencia más alta que los grupos de células cultivados en DMSO solo, el compuesto de prueba fue juzgado como mejorador de la actividad de la disfunción mitocondrial.

[0994]

[Tabla 1]

Evaluación del mejoramiento de la disfunción mitocondrial usando líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas con 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP^+)

Compuesto de prueba	Intensidad Fluorescencia (%)					
Concentración (µg/ml)	0	0.01	0.03	0.1	0.3	1
Compuesto del Ejemplo 7	51	66	71	78	80	75
Compuesto del Ejemplo 12	48	80	74	83	82	68
Compuesto del Ejemplo 36	46	69	67	86	90	89
Compuesto del Ejemplo 48	46	60	81	92	93	80
Compuesto del Ejemplo 57	59	64	65	68	74	65
Compuesto del Ejemplo 69	48	78	64	68	67	65
Compuesto del Ejemplo 139	45	53	58	57	60	55
Compuesto del Ejemplo 161	41	59	55	67	71	66
Compuesto del Ejemplo 163	43	61	61	63	60	63
Compuesto del Ejemplo 171	49	61	61	65	67	68
Compuesto del Ejemplo 212	36	46	62	63	70	72
Compuesto del Ejemplo 222	46	59	64	66	62	73

Prueba farmacológica 2

Evaluación de la actividad protectora neuronal dopaminárgica usando ratones C57BL/6 tratados con 1-metil-4-fenil 1,2,3 ,6-tetrahidro piridina (MPTP)

Usando un ratón que tiene neuronas dopaminárgicas inducidas con MPTP (Chan P. et al., J Neurochem, 57,348-351 (1991)), la actividad neuroprotectora de la dopamina fue evaluada con base en el contenido de dopamina y los niveles de proteína de tirosina hidroxilasa (TH) y de transportador de dopamina (DAT) (i.e., proteínas marcadoras neuronales dopaminárgicas) en la región cerebral del corpus striatum después de la administración del compuesto (Mori A. et al., Neurosci Res, 51, 265-274(2005)). Se usó un ratón macho C57BL/6 (suministrado por Japan Charles River Inc., 10 a 12 semanas) como animal de prueba. Se disolvió MPTP en una solución salina fisiológica de manera que la concentración fue 4 mg/ml, y luego se

administró al ratón por vía subcutánea en un volumen de 10 ml/kg. El compuesto de prueba se suspendió en una solución de goma arábiga/sal fisiológica (p/v) de manera que se pudo obtener un compuesto con una concentración de 1 mg/ml. Cada uno de los compuestos de prueba o solventes de los mismos fue administrado oralmente al ratón después de 30 minutos, 24 horas, y 48 horas de la administración de MPTP. El ratón fue decapitado después de 72 horas de la administración de MPTP, se retiró el cerebro, y se diseccionó cada lado del striatum.

El striatum izquierdo fue usado como una muestra para detector los niveles de proteína mediante análisis de Western blot. Cada tejido fue homogeneizado en una solución de azúcar reguladora de HEPES (0.32 M sacarosa, 4 µg/ml pepstatina, 5 µg/ml aprotinina, 20 µg/ml de inhibidor de tripsina, 4 µg/ml leupeptina, 0.2 mM fluoruro de fenilmetanosulfonilo, 2 mM ácido etilenediaminatetra acético (EDTA), 2 mM etilen glicol bis (□ aminoetil éter) ácido tetraacético, 20 mM HEPES, pH 7.2), y se probó en cuanto a la proteína usando un juego de ácido bicinconínico para prueba de proteínas (suministrado por Pierce Corporation). Cada muestra homogeneizada, con una cantidad igual de proteína que había sido disuelta en una solución de muestra reguladora de Laemmli, fue sometida a electroforesis a través de geles de sodio dodecil sulfurato poliacrilamida. La proteína separada por electroforesis fue transferida eléctricamente a membranas de fluoruro de polivinilideno. Las membranas se hicieron reaccionar con anticuerpos primarios específicos para TH, DAT, y proteínas de mantenimiento, i.e., la subunidad □I de Na^+/K^+-ATPasa y actina (Na^+/K^+-ATPase, un producto de UpState Biotechnology Inc.; otros son productos de Chemi-Con Corporation). A continuación, se fijó un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa de rábano (un producto de Amersham K.K.) para cada anticuerpo primario, y la quimioluminiscencia asociada con la actividad enzimática de la peroxidasa fue detectada usando una película de rayos X. La densidad de la banda de proteína sobre la película fue analizado usando un densitómetro (un producto de Bio-rad Laboratories Inc.) para obtener el valor TH con respecto a Na^+/K^+-ATPasea y el valor DAT con respecto a la actina.

El striatum derecho, cuyo peso de tejido fue medido inmediatamente después de la disección, fue usado como una muestra de análisis para determinar el contenido de dopamina. Cada tejido fue homogeneizado en una solución de ácido perclórico 0.1 N que contenía isoproterenol como sustancia estándar interna de la medición, usando un homogeneizador ultrasónico mientras se enfriaba con hielo. El sobrenadante obtenido a partir de 20,000 g de homogenizado que había sido centrifugado a 4°C

durante 15 minutos fue sometido a una cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna en fase reversa (un producto de Eicom Corporation). Se hizo fluir una fase móvil de 15% metanol ácido cítrico 0.1 M /solución 0.1 M de acetato de sodio reguladora (que contenía 190 mg/L 1-sodio octano sulfonato, 5 mg/L EDTA, pH 3.5) a una rata de 0.5 ml/min, y el pico de dopamina de cada muestra fue detectado usando un detector electroquímico (voltaje aplicado +750 mV vs. Ag/AgCl, un producto de Eicom Corporation). Con referencia al pico de dopamina identificado, se calculó el contenido de dopamina por peso de tejido e cada muestra usando un software de análisis (un producto de Gilson Inc.). En ambos análisis, el valor de la muestra derivada de los ratones inducidos por MPTP en los cuales sólo se administró el compuesto o se administró el solvente, fue expresado con respecto al valor de la muestra derivada de los ratones sin tratamiento con MPTP (100%). Los valores fueron analizados estadísticamente usando un sistema de análisis estadístico no clínico. Los valores de significado de probabilidad < 0.05 fueron definidos como estadísticamente significativos. El los ratones inducidos con MPTP, cuando el fármaco de prueba mostró un incremento en el nivel de proteína en comparación con el grupo de solvente, y se observó una diferencia significativa entre estos grupos en la prueba t, e fármaco de prueba fue calificado como poseedor de actividad neuroprotectora a la dopamina.

Prueba farmacológica Ejemplo 3

Evaluación de la acción neuroprotectora en un modelo de rata con oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media

La acción neuroprotectora experimental del compuesto fue evaluada en un modelo infarto de rata con oclusión-reperfusión de la arteria cerebral media (MCA) [Koizumi J. et al., Jpn J Stroke, 8, 1-8 (1986)] usando el volumen de infarto cerebral como un índice [Kitagawa H. et al., Neurol Res, 24, 317-323 (2002)].

Ratas Wistar macho (12-16 semanas de edad, Japan SLC, Inc.) se usaron como animales experimentales. Cada rata fue mantenida a 37°C bajo anestesia con isofluorano, y fue inmovilizada en posición supina mientras respiraban voluntariamente. Cada rata fue sometida a una incisión media en la región cervical, y se expusieron la arteria carótida común derecha (CCA), la arteria carótida externa derecha (ECA) y la arteria carótida interna derecha(ICA) sin dañar el nervio vagus. A continuación, se ligaron la CCA derecha y la ECA derecha, la ICA derecha fue controlado con una sutura en su origen y se hizo una pequeña incisión en la CCA

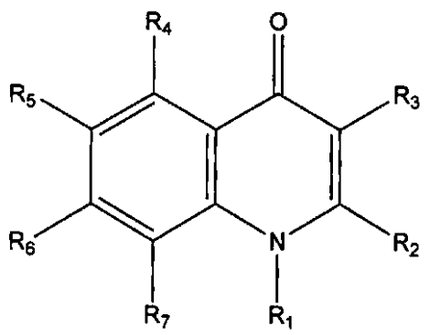
derecha. La oclusión de la CA derecha en su origen fue producida por inserción de un filamento de nilón No. 4-0 recubierto con silicona que tiene 0.30-0.35 mm de diámetro y aproximadamente 17 mm de longitud de la ICA. La ICA derecha se ligó con el filamento, la piel fue suturada temporalmente, y las ratas fueron retornadas a sus jaulas. Después de 1.5 horas de oclusión, la herida cervical fue reabierta bajo anestesia con isofluorano, y el filamento fue retirado ligeramente para permitir la reperfusión. La herida cervical fue cerrada y las ratas fueron retornadas a sus jaulas. Los compuestos experimentales fueron redisueltos en una solución reguladora Tris o una solución salina fisiológica para producir una concentración de 1.5 a 15 mg/ml, y las soluciones preparadas o el vehículo fueron administrados por vía intravenosa en la cantidad de 2 ml/kg inmediatamente después de la oclusión y reperfusión vascular.

Veinticuatro horas después de la reperfusión, se retiraron los cerebros completes de las ratas y las secciones antecerebrales coronarias fueron preparadas en espesores de 2 mm desde los bordes del cerebro y el cerebelo. Los cortes fueron incubados en una solución al 1% de cloruro de 1% 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) a 37°C durante 30 minutos y se fijaron por inmersión en formalina neutralizada al 10%. SE hizo barrido de las imágenes, y el área de la región acromática TTC sobre la superficie se midió utilizando un software de análisis de imágenes (Win ROOF Ver. 5.6, Mitani Corporation). El valor del área medida fue multiplicado por el espesor de 2 mm para determinar el volumen de cada corte, y la suma de los volúmenes así obtenidos se define como el volumen total de infarto cerebral.

La diferencia estadística en el volumen de infarto cerebral entre el grupo al que se administró el vehículo (grupo de control) y el grupo al que se administró el compuesto fue analizado mediante una prueba t (dos colas) usando un sistema de análisis estadístico no clínico. Una probabilidad menor de 0.05 se define como una diferencia estadísticamente significativa. Cuando se observa un descenso estadísticamente significativo en el volumen de infarto cerebral en el grupo al que se administró el compuesto, en comparación con el grupo de control, se determinó que el compuesto experimental tenía un efecto neuroprotector.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1):



(1)

o una sal del mismo,
en donde R_1 representa:
(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(4) alquenilo inferior,
(5) alcanoilo inferior,
(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,
(7) hidroxi alquilo inferior,
(8) hidroxi alquilo inferior protegido,
(9) hidroxi alcanoilo inferior,
(10) hidroxi alcanoilo inferior protegido,
(11) alquiltio inferior alquilo inferior,
(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,
(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxi,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxi,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi protegido,

y fosfono que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior,

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior,

(13) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, o

(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

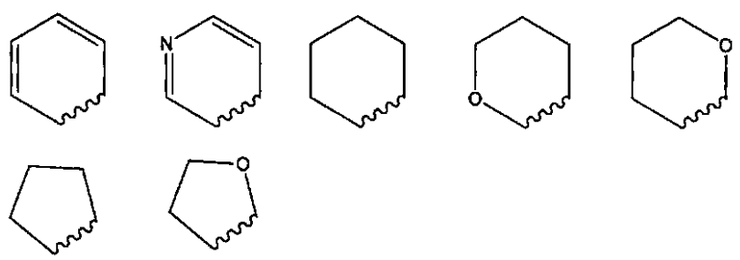
(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,
(3) alcanoilo inferior,
(4) halógeno,
(5) hidroxi,
(6) hidroxi alquilo inferior,
(7) hidroxi alcoxi inferior,
(8) hidroxi protegido alcoxi inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,
(11) pirrolidinilcarbonilo,
(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(13) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o más grupos morfolinil alquilo inferior, y
(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

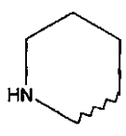
R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_4 y R_5 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o un grupo representado por la siguiente fórmula



Teniendo el grupo opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y grupos oxo;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior;

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y

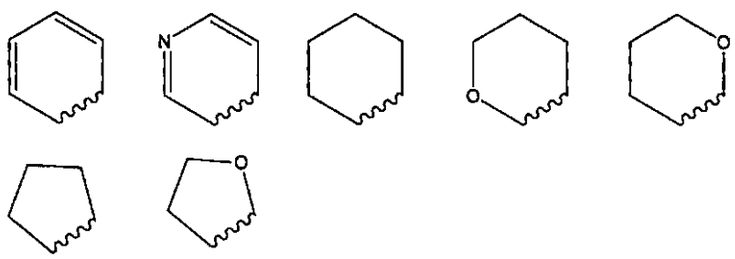
(11) pirrolidinilo; y

R_6 y R_7 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

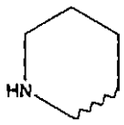


2. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_4 y R_5 pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o un grupo representado por la siguiente fórmula



teniendo el grupo opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior o grupos oxo.

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

R_1 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(7) hidroxi alquilo inferior,

(8) fenil alcoxi inferior alquilo inferior,

(9) hidroxi alcanoilo inferior,

(10) fenil alcoxi inferior alcanoilo inferior,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, dos grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo amino,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo sobre el anillo de piperidina,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente dos grupos oxo sobre el anillo de isoindolina,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, un sustituyente seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que

tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente tres grupos hidroxi y un grupo hidroxi alquilo inferior, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior, o

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos

sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(6) hidroxi alquilo inferior,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo carbamoilo, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

4. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
R_1 representa:
(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(24) carboxi alquilo inferior,
(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,
(27) morfolinil alquilo inferior,
(28) oxazepanil alquilo inferior,
(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un alcoxi inferior alquilo inferior,
(31) piperidil alquilo inferior,
(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un morfolinil alquilo inferior, o
(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior;
R_2 representa:
(1) hidrógeno, o
(2) alquilo inferior,
R_3 representa fenilo, tienilo, o furilo, en donde:
el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un grupo alcoxi inferior,
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa alcoxi inferior.

5. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
$R_{\square}$ y $R_{\square}$ pueden ser enlazados para formar un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



o



6. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R_1 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior, o

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno,

R_3 representa fenil en donde el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un grupo alcoxi inferior;

R_4 representa alquilo inferior, o alcoxi inferior; y

R_5 representa hidrógeno.

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

R_1 representa:

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(7) hidroxi alquilo inferior,

(8) fenil alcoxi inferior alquilo inferior,

(9) hidroxi alcanoilo inferior,

(10) fenil alcoxi inferior alcanoilo inferior,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(28) oxazepanil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el grupo carbamoilo,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior, o

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo amino, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los

siguientes sustituyentes (1) a (14):
(1) alquilo inferior,
(2) alcoxi inferior,
(3) alcanoilo inferior,
(4) halógeno,
(5) hidroxi,
(6) hidroxi alquilo inferior,
(7) hidroxi alcoxi inferior,
(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,
(11) pirrolidinilcarbonilo,
(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,
(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y
(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,
(2) alcoxi inferior,
(3) hidroxi alcoxi inferior,
(4) benciloxi alcoxi inferior,
(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,
(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,
(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,
(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

8. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R_1 representa:

(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,

(4) alquenilo inferior,

(5) alcanoilo inferior,

(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,

(8) benciloxi alquilo inferior,

(10) benciloxi alcanoilo inferior,

(11) alquiltio inferior alquilo inferior,

(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,

(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,

(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,

(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(24) carboxi alquilo inferior,

(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,

(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,

(27) morfolinil alquilo inferior,

(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,

(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo morfolinilo,

(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo hidroxi sobre el anillo de azetidina,

(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos oxo,

(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,

(35) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionado de alquilo inferior; morfolinil alquilo inferior; piperidilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo; y piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(36) fosfono alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(37) fosfono alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior sobre el grupo fosfono,

(38) benzoiloxi alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo bencénico, un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxi, benciloxi, y fosfono que tiene opcionalmente uno o dos grupos alquilo inferior,

(39) tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente uno o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxi, hidroxi alquilo inferior y carboxilo, o

(40) alcanoilo inferior amino alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el grupo alcanoilo inferior, uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno; hidroxi; amino; alcoxicarbonilo inferior amino; piperazinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; y morfolinilpiperidilo;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, pirazolilo, o pirimidinilo,

en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1), (2), (4), (5), (7), (8), (10), (11), y (12):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) tetrahidropiraniloxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo, y

(12) carbamoil alcoxi inferior;

R_4 representa halógeno;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (2), (7), (8) y (11):

(2) alcoxi inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi, y

(11) pirrolidinilo.

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

R_1 representa:

(3) hidrógeno, o

(4) alquilo inferior;

R_2 representa:

(3) alcanoilo inferior,

(4) hidroxi alquilo inferior,

(5) carboxi,

(6) alcoxi inferior carbonilo,

(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,

(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(9) morfolinil alquilo inferior,

(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(11) diazepanil alquilo inferior,

(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con

285

halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior,

(13) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, o

(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (1) a (14):

(1) alquilo inferior,

(2) alcoxi inferior,

(3) alcanoilo inferior,

(4) halógeno,

(5) hidroxi,

(6) hidroxi alquilo inferior,

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) hidroxi protegido alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

10. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa:

(3) alcanoilo inferior,
(4) hidroxi alquilo inferior,
(5) carboxi,
(6) alcoxi inferior carbonilo,
(7) carbamoilo que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con halógeno; hidroxi alquilo inferior; piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior; y morfolinil alquilo inferior,
(8) carbamoil alquilo inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,
(9) morfolinil alquilo inferior,
(10) piperazinil alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y piridilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,
(11) diazepanil alquilo inferior,
(12) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, hidroxi alquilo inferior, y morfolinil alquilo inferior, o
(14) carboxi alquilo inferior;

R_3 representa fenilo, en donde:
el fenilo representado por R_3 es sustituido con un grupo alcoxi inferior,
R_4 representa halógeno;
R_5 representa hidrógeno;
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa alcoxi inferior.

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

R_1 representa:

(3) hidrógeno, o

(4) alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, tienilo, furilo, pirazolilo, o pirimidinilo, en donde:

el anillo aromático o heterocíclico representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (7), (8), (9), (10), (12), (13) y (14):

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) benciloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (1) a (11):

(1) hidrógeno,

(2) alcoxi inferior,

(3) hidroxi alcoxi inferior,

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(5) alcoxi inferior alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(7) amino que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y ciclo C_3-C_8 alquilo,

(8) ciclo C_3-C_8 alquiloxi,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y

(11) pirrolidinilo.

12. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

R_1 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, en donde:

el fenilo representado por R_3 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de los siguientes sustituyentes (7) a (14):

(7) hidroxi alcoxi inferior,

(8) benciloxi alcoxi inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior,

(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior,

(11) pirrolidinilcarbonilo,

(12) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un grupo alquilo inferior,

(13) carbamoilo que tiene opcionalmente un grupo morfolinil alquilo inferior, y

(14) morfolinilpiperidilcarbonilo;

R_4 representa halógeno;

R_5 representa hidrógeno;

R_6 representa hidrógeno; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (2) y (11):

(2) alcoxi inferior; y

(11) pirrolidinilo.

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

R_1 representa:

(3) hidrógeno o

(4) alquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno;

R_3 representa fenilo, en donde:

el fenilo representado por R_3 es sustituido con un alcoxi inferior,

R_4 representa halógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior;

R_5 representa hidrógeno o halógeno;

R_6 representa hidrógeno o alcoxi inferior; y

R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (4), (6), (9) y (10):

(4) benciloxi alcoxi inferior,

(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,

(9) carboxi alcoxi inferior, y
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior

14. Un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, en donde

R_1 representa hidrógeno;
R_3 representa fenilo, en donde:
el fenilo representado por R_3 puede ser sustituido con un alcoxi inferior,
R_4 representa halógeno;
R_5 representa hidrógeno;
R_6 representa hidrógeno; y
R_7 representa uno cualquiera de los siguientes grupos (4), (6), (9), (10) y (11):
(4) benciloxi alcoxi inferior,
(6) carbamoil alcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior y morfolinil alquilo inferior,
(9) carboxi alcoxi inferior,
(10) alcoxicarbonilo inferior alcoxi inferior, y
(11) pirrolidinilo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal del mismo como un ingrediente activo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial, comprendiendo el agente como un ingrediente activo un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal del mismo.

17. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad neurodegenerativa es seleccionada del grupo consistente de Enfermedad de Parkinson, Síndrome de Parkinson, parkinsonismo juvenil, degeneración estriatonigral, perlesía supranuclear progresiva, aquinesia pura, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Pick, enfermedad de prión, degeneración

corticobasal, enfermedad difusa corporal de Lewy, Enfermedad de Huntington, acantocitosis corea, corea hereditaria benigna, coreoatetosis paroxísmica, tremor esencial, mioclonus esencial, Síndrome de Gilles de la Tourette, Síndrome de Rett, balismo degenerativo, deformación por distonía musculorum, atetosis, tortícolis espasmódica, Síndrome de Meige, perlesía cerebral, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Segawa, Síndrome de Hallervorden-Spatz, distrofia neuroaxonal, atrofia palidal, degeneración espino-cerebelar, atrofia cerebral cortical, Atrofia cerebelar tipo Holmes, atrofia olivopontocerebelar, atrofia olivopontocerebelar hereditaria, Enfermedad de Joseph, atrofia dentatorubropalidoluisiana, Enfermedad de Gerstmann-Starussler-Scheinker, Ataxia de Friedreich, Síndrome de Roussy-Levy, Síndrome de May-White, ataxia cerebelar congénita, ataxia hereditaria episódica, ataxia telangiectasia, esclerosis lateral amiotrópica, perlesía bulbar progresiva, atrofia muscular espinal progresiva, atrofia muscular espinobulbar, Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, Enfermedad de Kugelberg-Welander, paraparesis espástica hereditaria, syringomyelia, syringobulbia, Malformación de Arnold-Chiari, Síndrome de Stiffman, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Fazio-Londe, mielopatía inferior, Síndrome de Dandy-Walker, espina bífida, Síndrome de Sjogren-Larsson, mielopatía por radiación, degeneración macular relacionada con la edad, y apoplejía cerebral seleccionados del grupo consistente de infarto cerebral y hemorragia cerebral y/o disfunción asociada o déficits neurológicos.

18. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad inducida por disfunción neurológica se selecciona del grupo consistente de lesión de la médula espinal, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, daños por radiación, y una enfermedad desmielinizante seleccionada del grupo consistente de esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y Síndrome de Guillain-Barré.

19. Un agente profiláctico y/o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad inducida por deterioro de la función mitocondrial se selecciona del grupo consistente de Síndrome de Pearson, diabetes, sordera, migraña maligna, Enfermedad de Leber, MELAS, MERRF, Síndrome de superposición de MERRF/MELAS, NARP, miopatía pura, cardiomiopatía mitocondrial, miopatía,

demencia, ataxia gastrointestinal, anemia sideroblástica adquirida, pérdida de audición inducida por aminoglicosida, deficiencia de complejo III debida a variantes heredadas de citocromo b, lipomatosis simétrica múltiple, ataxia, mioclonus, retinopatía, MNGIE, Enfermedad ANT1, Enfermedad de Twinkle, Enfermedad de POLG, mioglobinuria recurrente, SANDO, ARCO, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo II, atrofia en el nervio óptico, deficiencia infantil fatal en complejo IV, deficiencia mitocondrial de ADN, síndrome de deficiencia mitocondrial de ADN, Encefalomielopatía de Leigh, síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO), Síndrome de Kearns-Sayre, encefalopatía, lactacidoemia, mioglobinuria, enfermedades mitocondriales inducidas por fármacos, esquizofrenia, desorden de depresión mayor, desorden bipolar I, desorden bipolar II, episodios mixtos, desórdenes distímicos, depresión atípica, desórdenes afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, desorden depresivo breve recurrente, depresión, depresión/crónica intratable, depresión doble, y fallo renal agudo.

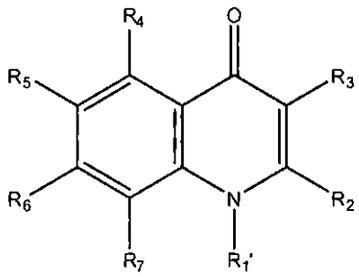
20. Un agente profiláctico y/o terapéutico que comprende como ingrediente activo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal del mismo, el agente profiláctico y/o terapéutico que se usa para tratar o prevenir enfermedades isquémicas del corazón y/o disfunción asociada, fallo cardiaco, miocardosis, disección aórtica, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, insuficiencia pancreática, diabetes, enfermedad renal ateroembólica, riñón policítico, enfermedad cística medular, necrosis medular córtica, nefrosclerosis maligna, fallo renal, encefalopatía hepática, fallo del hígado, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, embolia pulmonar, bronquiectasis, silicosis, pulmón negro, fibrosis pulmonar idiopática, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tópica, distrofia muscular, necrosis muscular clostridiana, y necrosis del cóndilo femoral.

21. Uso de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal del mismo como un fármaco.

22. Un método para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inducidas por disfunción neurológica, o enfermedades inducidas por deterioro de la función mitocondrial, que comprende la administración de un compuesto de quinolona de Fórmula General (1) de la reivindicación 1 o una sal del

mismo a un humano o un animal.

23. Un proceso para producir un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1b):

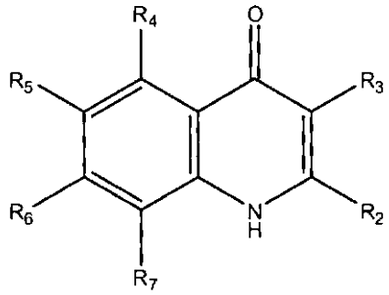


(1b)

en donde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, y R_7 son como se define en la reivindicación 1, y R_1' es un grupo representado por R_1 como se define en la reivindicación 1 diferente de hidrógeno, o una sal del mismo; comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

R_1'□X_2

en donde X_2 representa un grupo que sufre la misma reacción de sustitución que un halógeno o un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula:

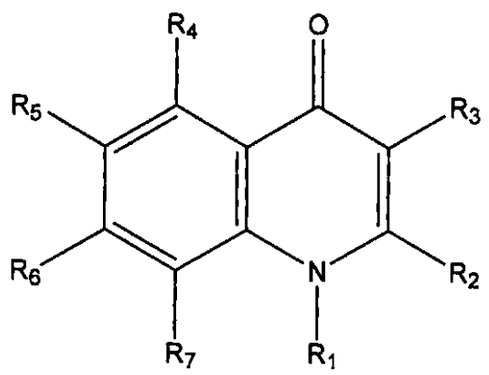


en donde R_2,R_3,R_4,R_5,R_6 y R_7 son como se define en la reivindicación 1.

293

Resumen

La presente invención proporciona un compuesto de quinolona que inhibe la progresión crónica de la enfermedad de Parkinson o protege las neuronas de dopamina de la etiología de la enfermedad, suprimiendo por lo tanto la progresión de la disfunción neurológica, de manera que prolonga el periodo de tiempo hasta que se administra la L-dopa a la vez que también mejora la función neuronal; el compuesto de quinolona de la invención es representado por la fórmula (1):



(1)

en donde:

R_1 representa hidrógeno o similares;

R_2 representa hidrógeno o similares;

R_3 representa fenilos o similares sustituidos o no sustituidos;

R_4 representa halógeno o similares;

R_5 representa hidrógeno o similares;

R_6 representa hidrógeno o similares; y

R_7 representa hidrógeno o similares.

294

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/070719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/22 C07D215/28 C07D401/04 C07D401/06 C07D401/10
C07D401/12 C07D407/04 C07D407/12 C07D409/04 C07D471/04
C07D493/04 A61K31/473 A61K31/4741 A61K31/4745 A61K31/506

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1 886 996 A1 (FERRER INT [ES]) 13 February 2008 (2008-02-13) page 18 - page 20; table 4; compounds 21, 22, 24, 24, 45, 71 page 16, paragraph [0072] - paragraph [0073]	1,7-8, 15-23 2-6,9-14
X A	US 6 645 983 B1 (JOSEPH BENOIT [FR] ET AL) 11 November 2003 (2003-11-11) Compounds: 11, 12, 16, 27, 29, 33, 38, 40-43, 47, 48, 52, 54, 56-58, 60, 62, 66, 67, 70, 73, 82; column 15 - column 62	1,7,11, 15-23 2-6, 8-10, 12-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 March 2010	30/03/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beligny, Samuel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/070719

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JIN G H ET AL: "Synthesis of azaisoflavones and their inhibitory activities of NO production in activated microglia" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 14, 15 July 2008 (2008-07-15) , pages 4092-4094, XP022852904 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-06-13]	1,15-23
A	Scheme 1; page 4093; compounds 5a, 7c	2-14
X	WANG, XIAOLI; XU, MINGXIA; SU, FU: "1H NMR OF 5(7)-CHLORO-6-FLUORO-3-PHENYL-4-(1H)QUINOLINONE DERIVATIVES" CHINESE JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE, vol. 15, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 543-546, XP009130397	1,11, 15-22
A	page 543; compounds 1b, 2b, 3b, 4b	2-10, 12-14,23
X	ALONSO D ET AL: "Marine compounds for the therapeutic treatment of neurological disorders" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200510 GB, vol. 15, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 1377-1386, XP002571475 ISSN: 1354-3776	1-22
A	the whole document	23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2009/070719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1886996 A1	13-02-2008	AR 062295 A1	29-10-2008
		CN 101522630 A	02-09-2009
		UY 30529 A1	29-02-2008
US 6645983 B1	11-11-2003	AU 7012200 A	13-03-2001
		CA 2381968 A1	22-02-2001
		EP 1202971 A2	08-05-2002
		WO 0112607 A2	22-02-2001
		FR 2797444 A1	16-02-2001

297

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

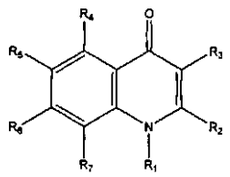
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 215/022**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2008-310739** **05/12/2008** **JP**	(72) Inventor(es) **KENJI OTSUBO Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/07/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/12/2009 No. de solicitud PCT/JP2009/070719	(87) Publicación internacional Fecha: 10/06/2010 N° publicación: ***WO 2010/064735 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE QUINOLONA**

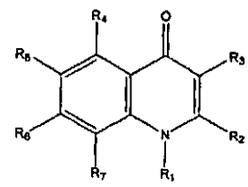
Reivindicación(es):

1. Un compuesto de quinolona representado por la fórmula (1):



(1)

o una sal del mismo,
en donde R_1 representa:
(1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alquilo inferior sustituido con halógeno,
(4) alquenilo inferior,
(5) alcanoilo inferior,
(6) alcanoilo inferior sustituido con halógeno,
(7) hidroxi alquilo inferior,
(8) hidroxi alquilo inferior protegido,
(9) hidroxi alcanoilo inferior,
(10) hidroxi alcanoilo inferior protegido,
(11) alquiltio inferior alquilo inferior,
(12) amino alquiltio inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(13) hidroxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(14) carboxi alquiltio inferior alquilo inferior,
(15) alcoxicarbonilo inferior alquiltio inferior alquilo inferior,
(16) amino alquiltio inferior carbonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(17) hidroxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(18) carboxi alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(19) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(20) alcanoilo inferior alquilo inferior sulfonil alquilo inferior,
(21) piperazinil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(22) piperazinilocarbonil alquilo inferior sulfonil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(23) alcanoilo inferior alquilo inferior,
(24) carboxi alquilo inferior,
(25) alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior,
(26) piperazinilo alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior sobre el anillo de piperazina,
(27) morfolinil alquilo inferior,
(28) oxazepanil alquilo inferior,
(29) amino alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior,
(30) piperazil alquilo inferior que tiene opcionalmente, sobre el anillo de piperazina, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y piridilo,
(31) piperidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos morfolinilo,
(32) azetidil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos hidroxi sobre el anillo de azetidina,
(33) isoindolinil alquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más grupos oxo,
(34) amino alcanoiloxi inferioralquilo inferior que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior y alcoxi inferior carbonilo,



(1)

SOBRE CON ARTE

299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0061499

Bogotá D.C., Junio 24 de 2011 - 12:30:11

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	411768512	24/06/2011	23.720.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: *********

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-083156- -00000-0000

Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305

~~Act~~ 411 PRESENTACION Folios: 303

COLO: 14075-841-05-9

300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**RECIBO DE CAJA**	**No. 11 - 0062521** Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

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	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
******

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305

~~Act 411~~ PRESENTACION Folios: 303

Cod: 14055-841-015-9

301

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062664

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

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	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305

~~Act. 411~~ PRESENTACION Folios: 303

020: 12055 - 841 014-9.

302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062665

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

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	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305
~~Act. 411~~ PRESENTACION Folios: 303

Colo: 14055-841-015-9.

303

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**RECIBO DE CAJA**	**No. 11 - 0062583**
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:25:22

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	411768501	28/06/2011	53.477.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD	335.000.00	335.000.00
				$335.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-083156- -00000-0000
Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305

~~Act. 411 PRESENTACION~~ Folios: 303

C020: 14055 - 841015 - 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-083156- -00000-0000

Fecha: 2011-07-05 11:11:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 305

Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐