

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 898 476**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2015 PCT/CN2015/088799**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16034108**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2015 E 15837609 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 3190104**

(54) Título: **Compuesto de quinolona y uso del mismo**

(30) Prioridad:

02.09.2014 CN 201410442574

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

07.03.2022

(73) Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong, CN**

(72) Inventor/es:

**ZUO, YINGLIN;
WANG, XIAOJUN;
ZHANG, YINGJUN;
WEN, LIANG;
WU, SHOUTAO y
YUAN, XIAOFENG**

(74) Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 898 476 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de quinolona y uso del mismo

5 **Campo**

La invención pertenece al campo farmacéutico, específicamente, se refiere a un nuevo compuesto de quinolona y a una composición farmacéutica del mismo. Además, se refiere al uso del compuesto y de la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de medicamentos.

10

Antecedentes

En los casos de anemia, traumatismo, defecto y necrosis tisular, los tejidos o las células se encuentran a menudo en un estado de hipoxia. La hipoxia conduce a la inducción transcripcional de una serie de genes que participan en la angiogénesis, el metabolismo del hierro, el metabolismo de la glucosa, el crecimiento y la proliferación celular, en los que el factor inducible por hipoxia (HIF) es un factor de transcripción que se activa en el caso de una reducción de oxígeno de la célula somática, y se distribuye ampliamente en diversas partes del cuerpo, especialmente en el endangio, corazón, cerebro, riñón, hígado, etc. El HIF es un heterodímero que contiene una subunidad α regulada por oxígeno (HIF α) y una subunidad β expresada constitutivamente (HIF β /ARNT). En las células oxigenadas (normóticas), las subunidades HIF α se degradan rápidamente por un mecanismo que implica la ubiquitinación por el complejo ligasa E3 del supresor de tumores de von Hippel-Lindau (pVHL). En condiciones hipóticas, HIF α no se degrada, y se acumula un complejo HIF α/β activo en el núcleo y activa la expresión de varios genes que incluyen enzimas glicolíticas, transportadores de glucosa, eritropoyetina (EPO) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

25 La eritropoyetina (EPO), una hormona que se produce de manera natural en respuesta a HIF α , estimula la producción de glóbulos rojos (eritrocitos), que transportan oxígeno por todo el cuerpo. La EPO normalmente es secretada por los riñones, y la EPO endógena aumenta en condiciones de oxígeno reducido (hipoxia). Todos los tipos de anemia se caracterizan por una capacidad reducida de la sangre para transportar oxígeno y, por tanto, se asocian con signos y síntomas similares, que incluyen palidez de la piel y de las membranas mucosas, astenia, mareos, fatiga fácil y somnolencia, lo que conduce a una disminución de la calidad de vida. La anemia generalmente se asocia con un estado en el que la sangre tiene deficiencia de glóbulos rojos o hemoglobina. Las causas habituales de anemia incluyen deficiencias de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. La anemia también puede desarrollarse en asociación con enfermedades crónicas, por ejemplo, trastornos inflamatorios, incluyendo trastornos con la consiguiente supresión inflamatoria de la médula, etc. La anemia también se asocia con disfunción renal, y la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis a menudo padecen anemia crónica.

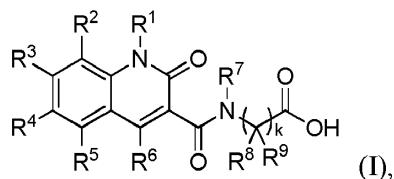
30 El dominio prolil hidroxilasa (PHD) es un factor clave que regula el HIF. En condiciones de oxígeno constante, PHD puede hidroxilar dos residuos de prolina clave de HIF alfa, Pro402 y Pro564, para aumentar su afinidad con pVHL y acelerar el proceso de degradación. En hipoxia y otras condiciones patológicas, la reacción de HIF catalizada por PHD se bloquea y la velocidad de degradación proteolítica se ralentiza, lo que da como resultado la acumulación intracelular de HIF α , lo que provoca una serie de respuestas celulares adaptativas a la hipoxia. Se usan inhibidores de PHD para inhibir PHD y prolongar el tiempo de acción de HIF, aumentando así la expresión de EPO y otros genes, que pueden tratar y prevenir eficazmente trastornos relacionados con HIF y/o EPO, tales como anemia, estados isquémicos e hipóticos.

45

Sumario de la invención

50 La invención proporciona un nuevo compuesto de quinolona como inhibidor de HIF-PHD y una composición farmacéutica del mismo, y el uso del compuesto y de la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento; en el que el medicamento se usa para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con HIF y/o EPO, tal como anemia, etc.

55 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que,

60

- R¹ es alquilo C₁₋₄, y en el que el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C₃₋₆;
- 5 cada uno de R² y R⁵ es independientemente H; cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o -L-R₁₀, con la condición de que R², R³, R⁴ y R⁵ no sean H al mismo tiempo;
- en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_m- , -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_n- , -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=X)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q;
- 10 en el que cada X es independientemente O o S;
- cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;
- 20 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;
- 25 cada R¹⁰ es independientemente -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)C(=O)R¹⁷, -S(=O)_nR¹⁸, -S(=O)NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)S(=O)R¹⁸, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;
- 30 en el que cada R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, acilo o sulfonilo;
- 40 cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y en el que el alquilo C₁₋₆ está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅;
- 45 R⁶ es hidroxilo o mercapto;
- R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;
- 50 cada R⁸ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
- k es 1;
- 55 cada m es independientemente 1, 2, 3 ó 4;
- cada n es independientemente 0, 1 ó 2; y
- cada p y q es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.
- 60 En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_m- , -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_n- , -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q;
- 65 en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres

o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo o piridilo;

- 5 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_m-, -O-, -S(=O)_n-, -N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q-;

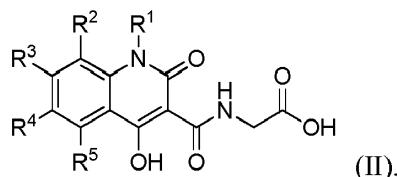
- 15 10 en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo o piridilo;

20 25 cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₄, y en el que el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada R¹⁰ es independientemente cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇, heterocicil C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇, heterocicil C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

35 40 45 En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada R¹⁰ es independientemente cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoílo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo.

50 En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (II), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



50 en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)₁-, -(CR¹¹R¹²)₂-, -O-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(R¹³)₁-, -(CR¹¹R¹²)₃-C(=O)N(R¹³)₁-, -C(=O)N(R¹³)₂-(CR¹¹R¹²)₁-, o -(CR¹¹R¹²)₂-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)₁-,

55 60 en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo, y en el que opcionalmente cada uno del metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo y piridilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo; y

cada R¹³ es independientemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

En determinadas realizaciones, cada R¹⁰ es independientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo o benzotienilo, y en el que opcionalmente cada uno del ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo y benzotienilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitró, ciano, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, tienilo o piridilo.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica divulgados en el presente documento para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia y/o eritropoyetina.

En determinadas realizaciones, el compuesto o la composición divulgados en el presente documento es para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está mediada al menos en parte por prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia.

En otras realizaciones, el compuesto o la composición divulgados en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia, isquemia, una enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, un trastorno metabólico o cicatrización de heridas.

35 Descripción detallada de la invención

Definiciones y terminología general

Se hará ahora referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las fórmulas y estructuras adjuntas.

Se aprecia además que determinadas características de la invención que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones independientes, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Tal como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, y Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. 1994. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry" de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York: 2007, cuyo contenido se incorpora al completo en el presente documento como referencia.

Se pretende que los artículos gramaticales "un", "uno/a" y "el/la", tal como se usan en el presente documento, incluyan "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Por tanto, los artículos se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un componente" significa uno o más componentes y, por tanto, posiblemente, se contempla más de un componente y pueden emplearse o usarse en una implementación de las realizaciones descritas.

Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un humano.

5 El término "comprender" es una expresión abierta, significa que comprende el contenido divulgado en el presente documento, pero no excluye otro contenido.

10 "Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómero, diastereómeros, confórmero (rotámero), isómero geométrico (*cis/trans*), atropisómero, etc.

15 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

20 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. La mezcla de diastereómeros puede separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía tal como HPLC.

25 Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente siguen S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

30 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) divulgado(s) en el presente documento puede estar presente en mezcla racémica o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo, configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos el 50% de exceso enantiomérico, al menos el 60% de exceso enantiomérico, al menos el 70% de exceso enantiomérico, al menos el 80% de exceso enantiomérico, al menos el 90% de exceso enantiomérico, al menos el 95% de exceso enantiomérico o al menos el 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S).

35 Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en disolución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. El ejemplo específico de tautomerismo fenol-ceto es tautomerismo de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. A menos que se declare lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra mediante la fórmula general del compuesto, o tal como se exemplifica por clases, subclases y especies particulares de la invención.

Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que la estructura o el grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos de sustituyente específicos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición substituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien uno diferente en cada posición, en el que el sustituyente puede ser, pero no se limita a, oxo (=O), hidrógeno, deuterio, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, acilo, aciloxilo, sulfonilo, sulfinilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilonilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heterocicliclloxilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, etc.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que puede producirse un acontecimiento o una circunstancia descritos posteriormente, pero no es necesario que lo haga, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o la circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "...está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de..." incluye el caso en el que el grupo está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes descritos en el presente documento y el caso en el que el grupo

no está sustituido. Además, cuando el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, estos sustituyentes son independientes entre sí, es decir, uno o más sustituyentes descritos en el presente documento pueden ser diferentes entre sí o los mismos.

- 5 En diversas partes en la presente memoria descriptiva, se divultan sustituyentes de los compuestos divulgados en el presente documento en grupos o en categorías. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de una subcombinación individual de los miembros de tales grupos y categorías. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C₁-C₆" o "alquilo C₁₋₆" divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆; se pretende específicamente que "alquilo C₁₋₄" divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C₃ (es decir, propilo, incluyendo *n*-propilo e *i*-propilo), alquilo C₄ (es decir, butilo, incluyendo *n*-butilo, *i*-butilo, sec-butilo y *t*-butilo).

En diversas partes en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de unión, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo de Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquílico o grupo arílico de unión, respectivamente.

20 El término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de 1-20 átomos de carbono, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-12 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono.

25 25 Las realizaciones adicionales del grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares.

30 30 En algunas estructuras específicas, el grupo alquilo actúa como grupo de unión, debe entenderse que el grupo alquilo representa un grupo alquílico de unión. Por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₆ en cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆ debe entenderse como alquílico C₁₋₆.

35 35 El término "alquílico" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquílico contiene 1-12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquílico contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquílico contiene 1-4 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquílico contiene 1-3 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, el grupo alquílico contiene 1-2 átomos de carbono. Tales ejemplos incluyen metileno (-CH₂-), etileno (incluyendo -CH₂CH₂- o -CH(CH₃)-), isopropileno (incluyendo -CH(CH₃)CH₂- o -CH(CH₃)₂-) y similares, en el que, el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

45 45 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp², en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*", o alternativamente, orientaciones "*E*" y "*Z*". En algunas realizaciones, el grupo alquenilo contiene de 2 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquenilo contiene de 2 a 6 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquenilo contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

50 50 El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió previamente, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos no limitativos del grupo alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, 1-propoxilo, 2-propoxilo, 1-butoxilo, etc.

55 55 El término "haloalquilo" o "haloalcoxilo" se refiere a alquilo o alcoxilo, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitativos de grupo "haloalquilo" o "haloalcoxilo" incluyen trifluorometilo, trifluorometoxilo y similares.

60 60 El término "amino" se refiere a -NR^aR^b, y en el que cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo o sulfonilo, etc.; en el que el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo y sulfonilo son tal como se describen en el presente documento; y en el que el amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos de tal grupo incluyen, pero no se limitan a, -NH₂, metilamino (-NHCH₃), dimetilamino (-N(CH₃)₂), etilamino (-NHCH₂CH₃),

fenilamino (-NPh), piridilamino, acetamino, metilsulfonilo, etc.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo como un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, y en el que el cicloalquilo es no aromático, y el anillo aromático no existe en el sistema de cicloalquilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, tal como cicloalquilo C₃₋₁₀. En otras realizaciones, el cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, tal como cicloalquilo C₃₋₈. En aún otras realizaciones, el cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, tal como cicloalquilo C₃₋₆. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.; en el que el cicloalquilo C₃₋₆ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el cicloalquilo y alquilo son tal como se definen en el presente documento. En la memoria descriptiva, la descripción de "cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆" o "cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄", etc., se refiere al cicloalquilo C₃₋₁₀ unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₄. El grupo "cicloalquilalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, etc.

El término "cicloalquilonoxilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno, en el que el grupo cicloalquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo cicloalquilonoxilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo cicloalquilonoxilo incluyen ciclopropoxilo, ciclopentiloxilo y ciclohexiloxilo, etc.

El término "heterociclico" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno; y en el que el heterociclico es no aromático, y el anillo aromático no existe en el sistema de heterociclico. A menos que se especifique lo contrario, el grupo heterociclico puede estar unido por carbono o nitrógeno, y un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un grupo -C(=O)-. En el que, el azufre puede oxigenarse opcionalmente a S-óxido y el nitrógeno puede oxigenarse opcionalmente a N-óxido. El grupo heterociclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.

En algunas realizaciones, el grupo heterociclico puede ser un grupo heterociclico C₂₋₉, que se refiere a un grupo heterociclico que contiene de 2 a 9 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heterociclico puede ser un grupo heterociclico C₂₋₇, que se refiere a un grupo heterociclico que contiene de 2 a 7 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En todavía otras realizaciones, el grupo heterociclico puede ser un grupo heterociclico C₂₋₅, que se refiere a un grupo heterociclico que contiene de 2 a 5 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclico incluyen oxiranilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrotieneno, dihidropirano, piperidinilo (o piperidilo), morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiomorfolinilo y piperazinilo, etc. Un grupo -CH₂- del grupo heterociclico puede estar sustituido con -C(=O)-, algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen 2-oxopirrolidinilo, 2-piperidinonilo, 3-morfolinonilo, 3-tiomorfolinonilo y oxotetrahidropirimidinilo, etc.

El término "heterocicilalquilo" se refiere a un grupo heterociclico unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el heterociclico y alquilo son tal como se definen en el presente documento. En la memoria descriptiva, la descripción de "heterocicil C₂₋₉-alquilo C₁₋₆" etc., se refiere al heterociclico C₂₋₉ unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C₁₋₆. El grupo "heterocicilalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y morfoliniletilo, etc.

El término "heterociclioxilo" se refiere a un grupo heterociclico unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, y en el que el heterociclico es tal como se define en el presente documento. El "heterociclioxilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclioxilo incluyen pirrolidiniloxilo, morfoliniloxilo, piperidiloxilo, etc.

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

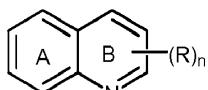
El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros de anillo, o de seis a doce miembros de anillo, o de seis a diez miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, y el grupo arilo tiene un único punto o múltiples puntos de unión al resto de la molécula. El término "arilo" y "anillo aromático" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo arilo incluyen fenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, naftalenilo y

antracenilo, etc. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. A menos que se especifique lo contrario, el grupo "arilo C₆₋₁₄" se refiere a un grupo arilo que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo.

- 5 El término "arilalquilo" o "arylquilo" se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el arilo y alquilo son tal como se definen en el presente documento. El grupo "arilalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen bencilo, feniletilo y naftilmetilo, etc.
- 10 El término "ariloxilo" se refiere a un grupo arilo unido a la parte restante de la molécula a través de un átomo de oxígeno, en el que el grupo arilo es tal como se define en el presente documento. El grupo ariloxilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen fenoxilo y naftiloxilo, etc.
- 15 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a doce miembros de anillo, o de cinco a diez miembros de anillo, o de cinco a seis miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, y en el que al menos un miembro de anillo se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno, y en el que el heteroarilo tiene un único punto o múltiples puntos de unión al resto de la molécula. Cuando existe un grupo -CH₂- en el heteroarilo, el -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por -C(=O)-. A menos que se especifique lo contrario, el grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier punto de unión razonable (tal como átomo de carbono de CH o átomo de nitrógeno de NH). El término "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" o "compuesto heteroaromático" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C₁₋₉, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 9 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C₁₋₇, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En todavía otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C₁₋₆, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C₁₋₅, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. En aún otras realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo C₁₋₃, que se refiere a un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, etc., y también incluyen los siguientes anillos bicíclicos: bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, oxoindolilo, indolinilo, imidazopiridilo, pirazopiridilo, pirazopirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolinilo, etc. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento.
- 45 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que el heteroarilo y alquilo son tal como se definen en el presente documento. El grupo "heteroarilalquilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen piridilmetilo, pirroliletilo y quinolilmetilo, etc.
- 50 El término "heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, en el que el heteroarilo es tal como se define en el presente documento. El grupo heteroariloxilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen piridiloxilo y pirimidiloxilo, etc.
- 55 El término "acilo" se refiere a -C(=O)-R, y en el que el sustituyente R está unido al resto de la molécula a través de carbonilo (-C(=O)-); en el que R es el sustituyente descrito en el presente documento, que incluye, pero no se limita a, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, etc.; en el que el alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo son tal como se describen en el presente documento; los ejemplos de tal grupo incluyen, pero no se limitan a, acetilo (-C(=O)CH₃), carboxilo (-C(=O)OH), metoxicarbonilo (-C(=O)OCH₃), carbamoilo (-C(=O)NH₂), fenilcarbonilo, etc.
- 60 El término "sulfonilo" se refiere a -S(=O)₂-R, y en el que el sustituyente R está unido al resto de la molécula a través de sulfonilo (-S(=O)₂-); en el que R es el sustituyente descrito en el presente documento, que incluye, pero no se limita a, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, etc.; en el que el alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo son tal como se describen en el presente documento; los ejemplos de tal grupo incluyen, pero no se limitan a, sulfo (-S(=O)₂OH), metilsulfonilo (-S(=O)₂CH₃), metoxisulfonilo (-S(=O)₂OCH₃), aminosulfonilo (-S(=O)₂NH₂), fenilsulfonilo, etc.
- 65 El término "sulfinilo" se refiere a -S(=O)-R, y en el que el sustituyente R está unido al resto de la molécula a través de

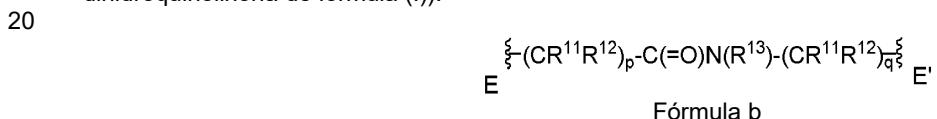
5 sulfinilo (-S(=O)-); en el que R es el sustituyente descrito en el presente documento, que incluye, pero no se limita a, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo, heteroarilo, etc.; en el que el alquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo son tal como se describen en el presente documento. Los ejemplos de tal grupo incluyen, pero no se limitan a, grupo ácido sulfínico (-S(=O)OH), metilsulfinilo (-S(=O)CH₃), fenilsulfinilo, etc.

10 Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente (R)_n hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillos representa la sustitución de n sustituyentes R en cualquier posición sustituible en los anillos. Por ejemplo, la fórmula a representa una posible sustitución de n sustituyentes R en cualquier posición en el anillo B.



Fórmula a

15 Tal como se describe en el presente documento, hay dos puntos de unión en “-(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q-” que pueden unirse al resto de la molécula, y los dos puntos de unión pueden intercambiarse entre sí. Por ejemplo, cuando L descrito en la memoria descriptiva es el grupo de fórmula b, L (es decir, -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q-) puede unirse al resto de la molécula a través de un extremo E o extremo E' (tal como el esqueleto de dihidroquinolinona de fórmula (I)).



25 Además, la descripción de “cada...es independientemente” y “cada (uno de)...y...es independientemente” en la invención pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario. Debe tenerse un entendimiento general de que cada tipo descrito en el presente documento es independiente entre sí, que es independientemente el mismo o diferentes entre sí. En más detalle, la descripción de “cada uno...es independientemente” y “cada (uno de)...y...es independientemente” pueden expresarse tanto en grupos diferentes en los que los mismos símbolos expresan opciones específicas que no se afectan entre sí (por ejemplo, las opciones específicas de R¹¹ en la fórmula “-(CR¹¹R¹²)_p-” y “-(CR¹¹R¹²)_q-” no se afectan entre sí) como en los mismos grupos en los que los mismos símbolos expresan opciones específicas que no se afectan entre sí (por ejemplo, cuando p es superior a 1, las opciones específicas de cada R¹¹ y cada R¹² en la fórmula “-(CR¹¹R¹²)_p-” no se afectan entre sí). El término “independientemente” en “... independiente y opcionalmente” también debe entenderse en sentido amplio.

35 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, cuando se administra a un humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que están aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumeradas en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

40 El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o sustrato con el que se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen petroliero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente agua o disoluciones acuosas de soluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin.

45 El término “profármaco” se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula (I). Una transformación de este tipo puede verse afectada, por ejemplo, por la hidrólisis de la forma del profármaco en sangre o transformación enzimática a la forma original en sangre o tejido. Profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Algunos ésteres habituales que se han utilizado como profármacos son ésteres fenílicos, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres aciloximetílicos, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo hidroxilo puede acilarse en esta posición para formar su profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como aquellos fosfatos que resultan de la fosforilación de un grupo hidroxilo en el compuesto original. Se proporciona una descripción exhaustiva de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, y S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2338-2345.

- Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades pueden determinarse usando pruebas tales como las descritas en el presente documento. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la divulgación incluye metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo.
- 5 10 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. Algunos ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables y no tóxicas incluyen sales formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, esteарато, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse agua o productos solubles o dispersables en aceite mediante tal cuaternización. Los metales alcalinos o alcalinotérreos representativos usados para formar sales incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o arilsulfonato.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- El término "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.
- Un "éster" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo o grupo carboxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. El compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo carboxilo puede formar un éster hidrolizable *in vivo* con un grupo apropiado, tal grupo incluye, pero no se limita a, alquilo, arilalquilo, etc.
- Un "N-óxido" se refiere a uno o más de un átomo de nitrógeno oxidado para formar N-óxido(s), donde un compuesto contiene varias funciones amina. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterocírculo que contiene nitrógeno. Pueden formarse N-óxidos mediante tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico) (véase *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4^a edición, Wiley Interscience, páginas). Más particularmente, pueden elaborarse N-óxidos mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, o bien físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambos. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o el trastorno.
- El término "enfermedad relacionada con eritropoyetina (EPO)" o "estado relacionado con eritropoyetina" se refiere a cualquier estado asociado con una modulación de eritropoyetina por debajo de lo normal, anómala o inapropiada. Las enfermedades relacionadas con eritropoyetina (EPO) incluyen cualquier estado en el que un aumento del nivel de EPO proporcionaría el beneficio terapéutico. Las enfermedades relacionadas con eritropoyetina (EPO) incluyen, pero no se limitan a, tales como anemia, incluyendo anemia asociada con diabetes, úlceras, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia y estados que implican isquemia e hipoxia tales como arteriopatía oclusiva, angina de pecho, infartos intestinales, infartos pulmonares, isquemia cerebral e infarto de miocardio.

El término "enfermedad relacionada con factor inducible por hipoxia (HIF)" o "estado relacionado con HIF" se refiere a cualquier estado asociado con una modulación de factor inducible por hipoxia (HIF) por debajo de lo normal, anómala o inapropiada. Los estados relacionados con HIF incluyen cualquier estado en el que un aumento del nivel de HIF proporcionaría el beneficio terapéutico. Las enfermedades relacionadas con factor inducible por hipoxia (HIF) incluyen, pero no se limitan a, cardiopatía, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, úlceras, quemaduras, heridas crónicas, isquemia crónica, embolia pulmonar, lesión por isquemia-reperfusión, inflamación y anemia.

Una enfermedad relacionada con eritropoyetina (EPO) o factor inducible por hipoxia (HIF) incluye, pero no se limita a, anemia, isquemia, enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, trastornos metabólicos o cicatrización de heridas, etc.

"Una enfermedad mediada al menos en parte por prolij hidroxilasa de HIF (HIF-PHD)" puede usarse de manera intercambiable con "una enfermedad relacionada con prolij hidroxilasa de HIF", que se refiere a cualquier estado asociado con anomalía de HIF-PHD, incluyendo enfermedad inducida por anomalía de HIF-PHD. Las enfermedades relacionadas con HIF-PHD incluyen, pero no se limitan a, anemia e isquemia, etc.

El término "anemia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera anomalía o insuficiencia de hemoglobina o eritrocitos que conduce a niveles de oxígeno reducidos en la sangre. La anemia puede asociarse con producción, procesamiento o funcionamiento anómalo de eritrocitos y/o hemoglobina. El término anemia se refiere a cualquier reducción en el número de glóbulos rojos y/o nivel de hemoglobina en sangre en relación con niveles en sangre normales. La anemia puede surgir debido a diversos estados tales como nefropatía aguda o crónica, infecciones, inflamación, cáncer, irradiación, toxinas, diabetes y cirugía. Las infecciones pueden deberse a, por ejemplo, virus, bacterias y/o parásitos, etc. La inflamación puede deberse a infección, trastornos autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide, etc. La anemia también puede asociarse con hemorragia debido a, por ejemplo, úlcera estomacal, úlcera duodenal, hemorroides, cáncer de estómago o intestino grueso, traumatismo, lesión, intervenciones quirúrgicas, etc. La anemia está asociada además con radioterapia, quimioterapia y diálisis hepática. La anemia también está asociada con pacientes infectados por VIH que se someten a tratamiento con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de la transcriptasa inversa, y puede desarrollarse en pacientes oncológicos que se someten a quimioterapia, por ejemplo, con agentes quimioterápicos cíclicos que contienen cisplatino o no. La anemia aplásica y los síndromes mielodisplásicos son enfermedades asociadas con insuficiencia medular que dan como resultado una producción de eritrocitos disminuida. Además, la anemia puede resultar de deficiencia o anomalía de hemoglobina o eritrocitos, tal como en trastornos que incluyen anemia microcítica, anemia hipocrómica, etc. La anemia puede resultar de trastornos en el transporte, el procesamiento y la utilización del hierro, véase, por ejemplo, anemia sideroblástica, etc.

Se pretende que cualquier fórmula dada en el presente documento también represente formas no enriquecidas isotópicamente así como formas enriquecidas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por átomo que tiene una masa atómica o un número mísico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente.

En otro aspecto, los compuestos de la invención incluyen compuestos enriquecidos isotópicamente tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{14}C y ^{18}F , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos enriquecidos isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato, o en la radioterapia de pacientes. En particular, un compuesto enriquecido con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto se considera como sustituyente de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se usa en el presente documento, significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota con deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (el 52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (el 60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (el 67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (el 75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (el 82,5% de incorporación de deuterio),

al menos 6000 (el 90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (el 95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (el 97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (el 99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (el 99,5% de incorporación de deuterio). Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquello en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, DMSO-d₆.

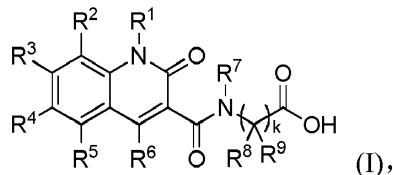
A menos que se declare lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se declare lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente.

Tal como se usa en el presente documento, las abreviaturas para cualquiera de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos son, a menos que se indique lo contrario, según su uso habitual, abreviaturas reconocidas o la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (véase, Biochem. 1972, 11: 942-944).

Descripción de los compuestos de la invención

La invención proporciona un nuevo compuesto de quinolona como un inhibidor de HIF-PHD y una composición farmacéutica del mismo, y el uso del compuesto o de la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento; en el que el medicamento se usa para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con HIF y/o EPO, tal como anemia, etc.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y k son tal como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, cada uno de R² y R⁵ es independientemente H; cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o -L-R¹⁰, con la condición de que R², R³, R⁴ y R⁵ no sean H al mismo tiempo, y

en el que L y R¹⁰ son tal como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_m-, -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_n-, -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=X)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q-;

en el que cada X es independientemente O o S; y

cada R¹¹, R¹², R¹³, m, n, p y q son tal como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, R⁶ es hidroxilo o mercapto;

cada R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y

cada R⁸ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₄.

En determinadas realizaciones, k es 1.

En determinadas realizaciones, cada m es independientemente 1, 2, 3 ó 4.

En determinadas realizaciones, cada n es independientemente 0, 1 ó 2.

En determinadas realizaciones, cada p y q es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otras realizaciones, cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro

sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

En otras realizaciones, cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

- 5 En determinadas realizaciones, cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_{m-}, -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_{n-}, -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_{q-}; y
en el que R¹¹, R¹², R¹³, m, n, p y q son tal como se definen en el presente documento.

- 10 En otras realizaciones, cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo o piridilo.

- 15 En otras realizaciones, cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.

- 20 En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_{m-}, -O-, -S(=O)_{n-}, -N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_{q-}; y
en el que R¹¹, R¹², R¹³, m, n, p y q son tal como se definen en el presente documento.

- 25 En determinadas realizaciones, cada R¹⁰ es independientemente -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)C(=O)R¹⁷, -S(=O)_nR¹⁸, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)S(=O)₂R¹⁸, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; y
en el que R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son tal como se definen en el presente documento.

- 30 En determinadas realizaciones, cada R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterociclico C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, acilo y sulfonilo;

- 35 cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y en el que el alquilo C₁₋₆ está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅.

- 40 En determinadas realizaciones, cada R¹⁰ es independientemente cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇, heterociclico C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇, heterociclico C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

- 45 En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada R¹⁰ es

independientemente cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno del cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo o quinolinilo.

En otras realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄; y en el que el alquilo C₁₋₄ descrito en R¹ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C₃₋₆.

En determinadas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo, y en el que opcionalmente cada uno del metilo, etilo, propilo y butilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

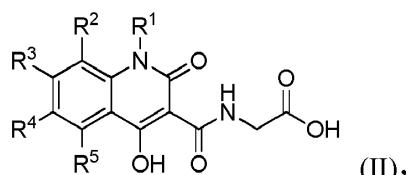
Finalizing the Project

P6 - 2012-01

20. R^7 es H, metilo, etilo, propilo o butilo; y

cada R^8 y R^9 es independientemente H, metilo, etilo, propilo o butilo

En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (II), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



30 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)-, -(CR¹¹R¹²)₂, -O-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(R¹³)-, -(CR¹¹R¹²)-C(=O)N(R¹³)-, -C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)- o -(CR¹¹R¹²)-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²); y

35 en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} son tal como se definen en el presente documento.

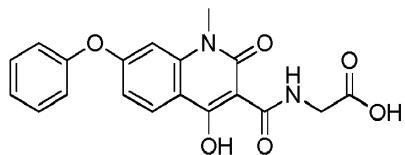
En otras realizaciones, cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo, y en el que opcionalmente cada uno del metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo y piridilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo.

En otras realizaciones, cada R¹³ es independientemente H, metilo, etilo, propilo o butilo, y en el que opcionalmente cada uno del metilo, etilo, propilo y butilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo o metilsulfonilo.

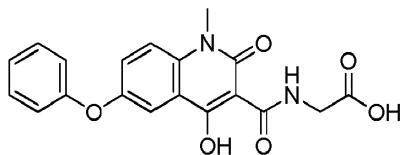
En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento, en el que cada R¹⁰ es independientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopripilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, pirrolidinilmetilo, piperdinilmelito, fenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, naftilo, bencilo, naftilmelito, feniletilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilmelito o quinolilmelito, y en el que opcionalmente cada uno del ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopripilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmelito, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, pirrolidinilmelito, piperdinilmelito, fenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, naftilo, bencilo, naftilmelito, feniletilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, piridinilmelito y quinolilmelito están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de

flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, tienilo o piridilo.

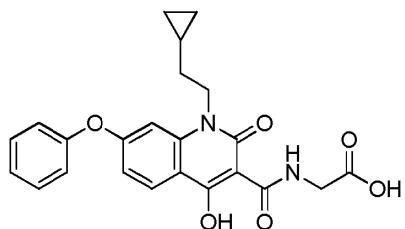
- 5 En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



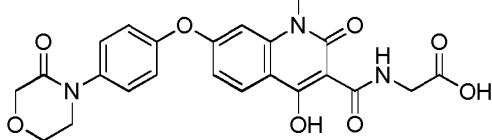
(1),



(2),



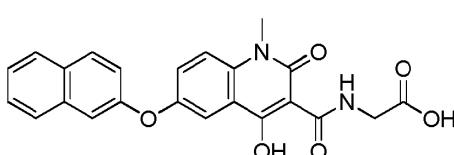
(3),



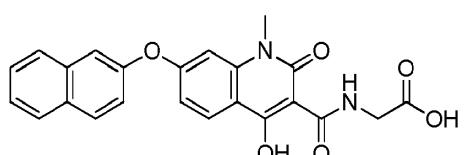
(4),



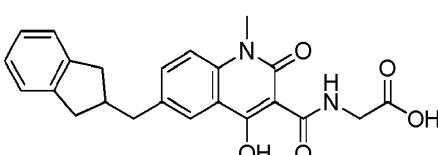
(5),



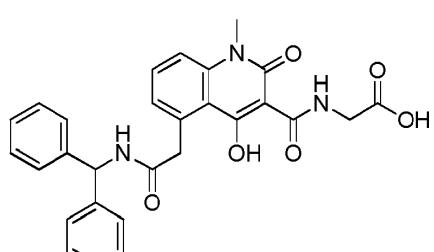
(6),



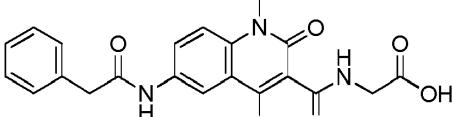
(7),



(8),



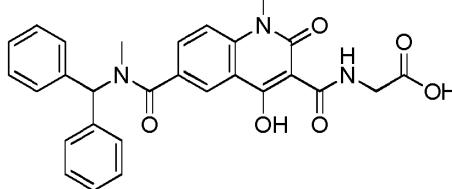
(9),



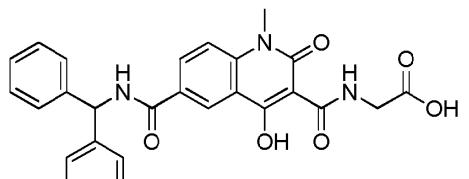
(10),



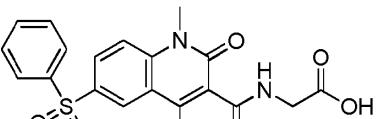
(11),



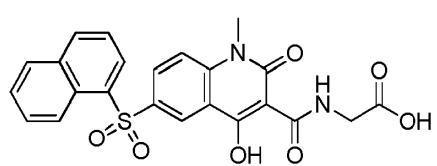
(12),



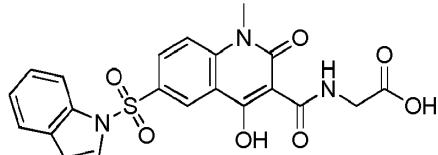
(13),



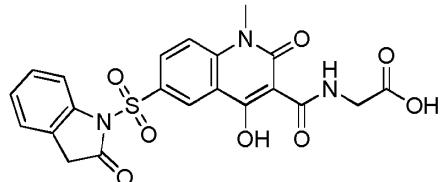
(14),



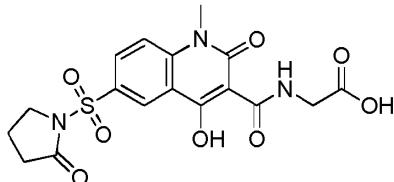
(15),



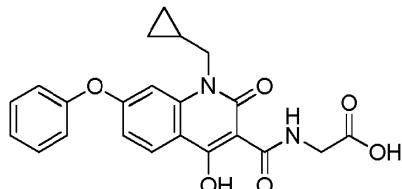
(16),



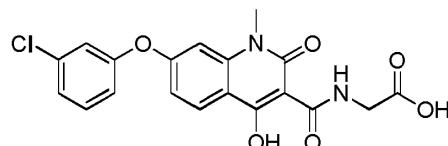
(17),



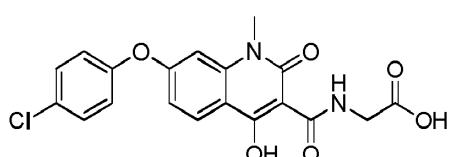
(18),



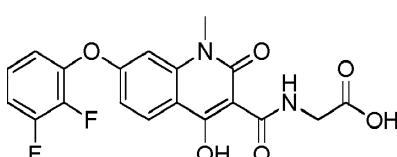
(20),



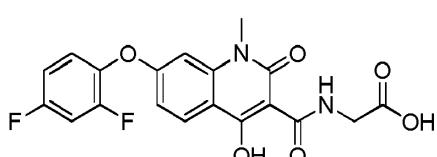
(21),



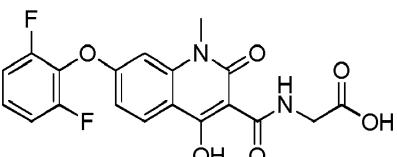
(22),



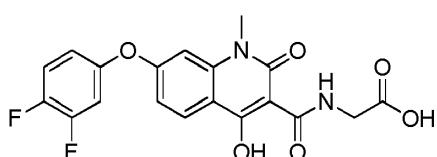
(23),



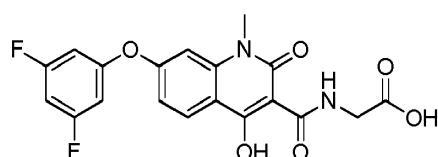
(24),



(25),



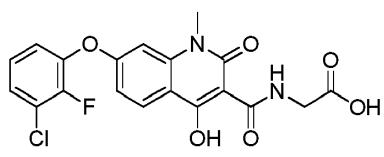
(26),



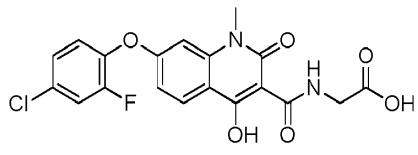
(27),



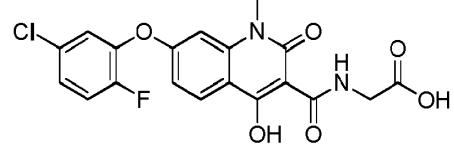
(28),



(29),



(30),



(31),



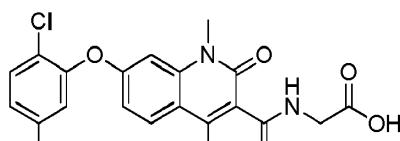
(32),



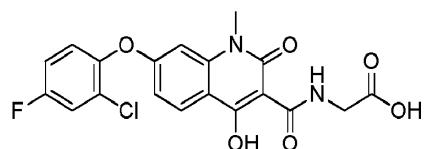
(33),



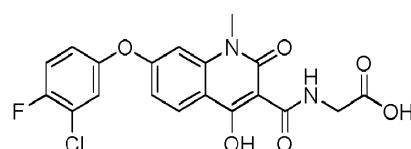
(34),



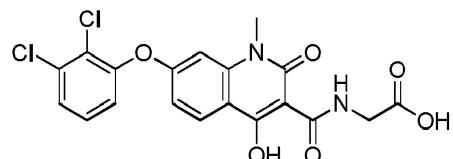
(35),



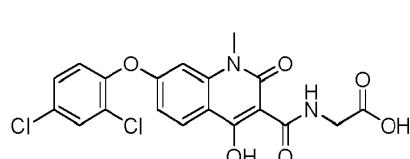
(36),



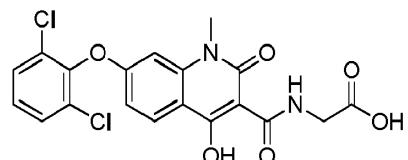
(37),



(38),



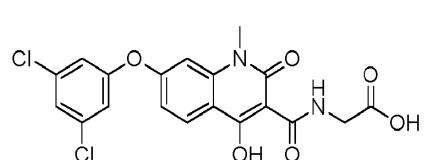
(39),



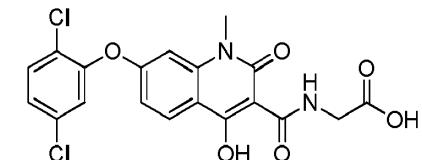
(40),



(41),



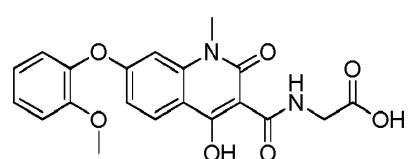
(42),



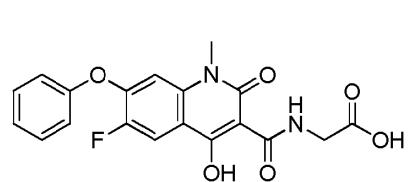
(43),



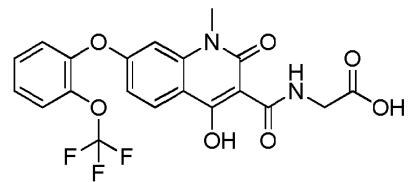
(44),



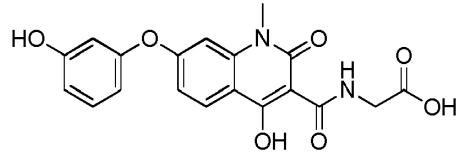
(45),



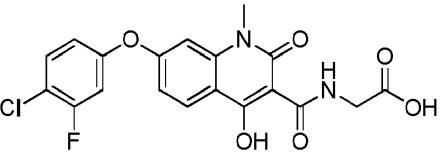
(46),



(47),



(48),



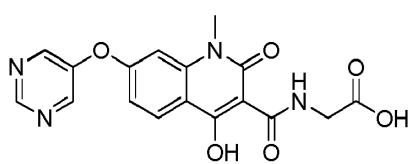
(49),



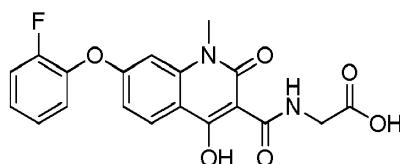
(50),



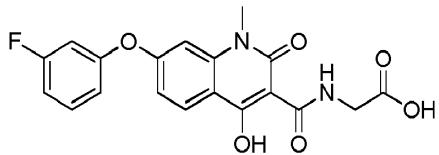
(51),



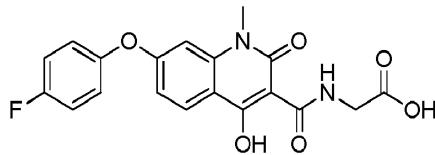
(52),



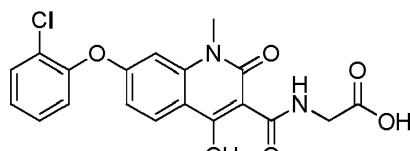
(53),



(54),



(55),



5 (56), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento.

10 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del compuesto o de la composición farmacéutica divulgados en el presente documento en la fabricación de un medicamento, y en el que el medicamento se usa para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia (HIF) y/o eritropoyetina (EPO).

20 En determinadas realizaciones, el uso divulgado en el presente documento, en el que el medicamento se usa para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está mediada al menos en parte por prolil hidroxilasa de HIF.

25 En determinadas realizaciones, el uso divulgado en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia, isquemia, una enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, un trastorno metabólico o cicatrización de heridas.

30 En otras realizaciones, el uso divulgado en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia; y en el que la anemia comprende nefropatía aguda o crónica, infección, inflamación, cáncer, radiación, toxinas, diabetes o anemia inducida quirúrgicamente.

35 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica divulgados en el presente documento para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia y/o eritropoyetina.

40 En determinadas realizaciones, el compuesto o la composición divulgados en el presente documento es para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está mediada al menos en parte por prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia en un paciente.

45 En otras realizaciones, el compuesto o las composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia, isquemia, una enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, un trastorno metabólico o cicatrización de heridas.

50 En otras realizaciones, el compuesto o las composiciones farmacéuticas divulgados en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia; y en el que la anemia comprende una nefropatía aguda o crónica, infección, inflamación, cáncer, radiación, toxinas, diabetes o anemia inducida quirúrgicamente.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia y/o eritropoyetina, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica divulgados en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el método divulgado en el presente documento es un método para prevenir, gestionar, tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está mediada al menos en parte por prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia (HIF).

5 En otras realizaciones, el método divulgado en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia, isquemia, una enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, un trastorno metabólico o cicatrización de heridas.

10 En otras realizaciones, el método divulgado en el presente documento, en el que la enfermedad es anemia; y en el que la anemia comprende una nefropatía aguda o crónica, infección, inflamación, cáncer, radiación, toxinas, diabetes o anemia inducida quirúrgicamente.

15 La presente invención también comprende usos del compuesto y de sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia (HIF) y/o eritropoyetina (EPO), incluyendo las descritas en la invención. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) en asociación con al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 La presente invención también proporciona un método para tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con HIF y/o EPO, o un método que es sensible a estas enfermedades, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (II).

25 A menos que se declare lo contrario, todos los hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

30 En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás componentes que comprende una formulación y/o con el mamífero que está tratándose con la misma.

35 Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de los compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de fórmula (I) o (II), y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) o (II).

40 La sal del compuesto de la invención puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico y ácido salícílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico; un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico y ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico y ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico y ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico y similares.

45 La actividad del compuesto de la invención puede evaluarse usando cualquier método convencionalmente conocido. Los métodos de ensayo apropiados se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, puede detectarse la actividad de inducción de la producción de EPO, actividad inhibidora de prolil hidroxilasa de HIF, actividad farmacocinética y/o estabilidad microsómica hepática del compuesto de la presente invención mediante un método convencional apropiado. El método de detección de la invención es meramente como una realización, pero no limita la invención. El compuesto de la invención tiene actividad en al menos uno de los ensayos proporcionados en el presente documento.

50 El compuesto de la invención, que tiene buena actividad de inducción de la producción de eritropoyetina (EPO) *in vivo* o *in vitro*, puede inducir eficazmente la producción de hemopoyetina; mientras tanto, el compuesto de la invención tiene buenas actividades farmacocinéticas *in vivo*, tales como buena absorción, alto nivel de exposición y alta biodisponibilidad. El compuesto de la invención también tiene buena estabilidad microsómica hepática y actividad inhibidora de prolil hidroxilasa de HIF.

Composición farmacéutica del compuesto de la invención, preparación, administración y uso

60 Según otro aspecto, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento se caracteriza porque comprende el compuesto de quinolinona que tiene la fórmula (I) o (II), el compuesto enumerado en la invención o cualquier compuesto de los ejemplos 1-52, y un portador, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en la composición divulgada en el presente documento puede tratar o atenuar una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con HIF y/o EPO.

65 Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se

usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, agentes auxiliares de dispersión o suspensión, tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Tal como describe lo siguiente: Troy *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Swarbrick *et al.*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker divultan diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Salvo en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interaccionando de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso como dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos no limitativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de intercambio iónico; aluminio; estearato de aluminio; lecitina; proteínas séricas tales como albúmina sérica humana; sustancias tampón tales como fosfatos; glicina; ácido sóblico; sorbato de potasio; mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilatos; ceras; copolímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno; lanolina; azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de suppositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse directamente o en composiciones farmacéuticas o medicamentos junto con portadores o excipientes adecuados, tal como se conoce bien en la técnica. Los presentes métodos de tratamiento pueden comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesita; por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de anemia debido a, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer, sida, radioterapia, quimioterapia, diálisis hepática o cirugía; o, por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de isquemia debido a, por ejemplo, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis cardiaca, insuficiencia pulmonar, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica o similares. En una realización preferida, el sujeto es un sujeto mamífero, y en una realización más preferida, el sujeto es un sujeto humano.

Una cantidad eficaz de tal compuesto, composición farmacéutica o medicamento puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, tal como la vía de administración más eficaz y conveniente y la formulación más apropiada.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosa, nasal o intestinal y administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. El agente o la composición del mismo puede administrarse de manera local en vez de sistémica. Por ejemplo, un agente adecuado puede administrarse a través de una inyección o en un sistema de administración de fármacos dirigido, tal como una formulación de depósito o de liberación sostenida.

Pueden proporcionarse formas de dosificación farmacéuticas de un compuesto de la invención en un sistema de administración de fármacos de liberación instantánea, liberación controlada, liberación sostenida o dirigido. Las formas de dosificación habitualmente usadas incluyen, por ejemplo, disoluciones y suspensiones, (micro)emulsiones, pomadas, geles y parches, liposomas, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de cubierta blanda o dura, supositorios, óvulos vaginales, implantes, polvos amorfos o cristalinos, aerosoles y formulaciones liofilizadas. Dependiendo de la vía de administración usada, pueden requerirse dispositivos especiales para la aplicación o administración del fármaco, tales como, por ejemplo, jeringas y agujas, inhaladores, bombas, plumas de inyección, aplicadores o matraces especiales. Las formas de dosificación farmacéuticas a menudo se componen del fármaco, un(os) excipiente(s) y un sistema de envase/cierre. Pueden añadirse uno o múltiples excipientes, también denominados componentes inactivos, a un compuesto de la invención para mejorar o facilitar la fabricación, estabilidad, administración y seguridad del fármaco, y pueden proporcionar un medio para lograr un perfil de liberación de fármaco deseado. Por tanto, el tipo de excipiente(s) que va(n) a añadirse al fármaco puede depender de diversos factores, tales como, por ejemplo, las propiedades físicas y químicas del fármaco, la vía de administración y el procedimiento de fabricación. Están disponibles en la técnica excipientes farmacéuticamente aceptables, e incluyen aquellos enumerados en diversas farmacopeas. (Véase, por ejemplo, la farmacopea estadounidense (USP), farmacopea japonesa (JP), farmacopea europea (EP) y farmacopea británica (BP); las publicaciones del Centro para

la Evaluación e Investigación de Fármacos (CEDR) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (www.fda.gov), por ejemplo, Inactive Ingredient Guide (1996); Ash and Ash, eds. (2002) Handbook of Pharmaceutical Additives, Synapse Information Resources, Inc., Endicott N.Y.; etc.).

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, tales como mediante procedimientos convencionales de mezclado, tamizado, disolución, fusión, granulación, elaboración de comprimidos recubiertos de azúcar, elaboración de comprimidos, suspensión, extrusión, secado por pulverización, levigación, emulsificación, (nano/micro)encapsulación, atrapamiento o liofilización. Tal como se indicó anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más componentes inactivos fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de moléculas activas para dar preparaciones para uso farmacéutico.

10 La formulación adecuada depende de la vía de administración deseada. Para inyección intravenosa, por ejemplo, la composición puede formularse en disolución acuosa, si es necesario usando tampones fisiológicamente compatibles, incluyendo, por ejemplo, fosfato, histidina o citrato para ajustar el pH de la formulación, y un agente de tonicidad, tal como, por ejemplo, cloruro de sodio o dextrosa. Para administración nasal o transmucosa, pueden preferirse formulaciones líquidas, semisólidas o parches, que posiblemente contengan potenciadores de la penetración. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para administración oral, los compuestos pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y como formulaciones de liberación instantánea o controlada/sostenida.

15 20 25 Las formas de dosificación adecuadas para la ingestión oral por parte de un sujeto incluyen comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de cubierta dura y blanda, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y emulsiones. Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de suppositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 35 40 Pueden obtenerse formas sólidas de dosificación oral usando excipientes, que pueden incluir cargas, disgregantes, aglutinantes (secos y húmedos), retardantes de disolución, lubricantes, deslizantes, antiadherentes, resinas de intercambio catiónico, agentes humectantes, antioxidantes, conservantes, agentes colorantes y aromatizantes. Estos excipientes pueden ser de origen sintético o natural. Los ejemplos de tales excipientes incluyen derivados de celulosa, ácido cítrico, fosfato de dicalcio, gelatina, carbonato de magnesio, laurilsulfato de magnesio/sodio, manitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, silicatos, dióxido de silicio, benzoato de sodio, sorbitol, almidones, ácido esteárico o una sal del mismo, azúcares (es decir, dextrosa, sacarosa, lactosa, etc.), talco, mucílago de tragacanto, aceites vegetales (hidrogenados) y ceras. El etanol y el agua pueden servir como auxiliares de granulación. En determinados casos, es deseable el recubrimiento de comprimidos con, por ejemplo, una película que enmascara el sabor, una película resistente al ácido estomacal o una película retardadora de la liberación. A menudo se usan polímeros naturales y sintéticos, en combinación con colorantes, azúcares y disolventes orgánicos o agua, para recubrir comprimidos, lo que da como resultado comprimidos recubiertos de azúcar. Cuando se prefiere una cápsula a un comprimido, el fármaco en polvo, la suspensión o disolución del mismo puede administrarse en una cápsula de cubierta dura o blanda compatible.

45 50 55 60 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía tópica, tal como a través de un parche cutáneo, una formulación semisólida o líquida, por ejemplo, un gel, una (micro)emulsión, una pomada, una disolución, una (nano/micro)suspensión o una espuma. La penetración del fármaco en la piel y los tejidos subyacentes puede regularse, por ejemplo, usando potenciadores de la penetración; la elección y combinación adecuadas de excipientes lipófilos, hidrófilos y anfífilos, que incluyen agua, disolventes orgánicos, ceras, aceites, polímeros sintéticos y naturales, tensioactivos, emulsionantes; mediante ajuste del pH; y el uso de agentes complejantes. Pueden usarse otras técnicas, tales como iontoporesis, para regular la penetración cutánea de un compuesto de la invención. Se preferiría la administración transdérmica o tópica, por ejemplo, en situaciones en las que se desea una administración local con una exposición sistémica mínima.

55 60 65 Para administración por inhalación, o administración en la nariz, los compuestos para su uso según la presente invención se administran convenientemente en forma de disolución, suspensión, emulsión o aerosol semisólido a partir de paquetes presurizados, o un nebulizador, habitualmente con el uso de un propelente, por ejemplo, carbonos halogenados derivados de metano y etano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado. Para los aerosoles tópicos, son útiles hidrocarburos tales como el butano, el isobuteno y el pentano. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación apropiada puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador. Estos contienen normalmente una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

65 Las composiciones formuladas para administración parenteral mediante inyección son habitualmente estériles y pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, jeringas, plumas de inyección o en envases multidosis, conteniendo habitualmente estos últimos un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como tampones, agentes de tonicidad, agentes potenciadores de la viscosidad, tensioactivos, agentes de suspensión y dispersión, antioxidantes, polímeros biocompatibles, agentes quelantes y

- conservantes. Dependiendo del sitio de inyección, el vehículo puede contener agua, un aceite sintético o vegetal y/o codisolventes orgánicos. En determinados casos, tales como con un producto liofilizado o un concentrado, la formulación parenteral se reconstituiría o diluiría antes de la administración. Las formulaciones de depósito, que proporcionan liberación controlada o sostenida de un compuesto de la invención, pueden incluir suspensiones inyectables de nano/micropartículas o nano/microcristales o cristales no micronizados. Polímeros tales como polí(ácido láctico), polí(ácido glicólico) o copolímeros de los mismos pueden servir como matrices de liberación controlada/sostenida, además de otros bien conocidos en la técnica. Pueden presentarse otros sistemas de administración de depósito en forma de implantes y bombas que requieren incisión.
- 10 En la técnica se conocen bien portadores adecuados para inyección intravenosa para los compuestos de la invención, e incluyen disoluciones a base de agua que contienen una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, para formar un compuesto ionizado; sacarosa o cloruro de sodio como agente de tonicidad; y un tampón, por ejemplo, un tampón que contiene fosfato o histidina. Pueden añadirse codisolventes tales como, por ejemplo, polietilenglicoles. Estos sistemas a base de agua son eficaces para disolver los compuestos de la invención y producen baja toxicidad tras la administración sistémica. Las proporciones de los componentes de un sistema de disolución pueden variarse considerablemente, sin destruir las características de solubilidad y toxicidad. Además, puede variarse la identidad de los componentes. Por ejemplo, pueden usarse tensioactivos de baja toxicidad, tales como polisorbatos o poloxámeros, tales como polietilenglicol u otros codisolventes, pueden añadirse polímeros biocompatibles, tales como polivinilpirrolidona, y otros azúcares y polioles pueden sustituir a la dextrosa.
- 15 Una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente usando una variedad de técnicas bien conocidas en la técnica. Las dosis iniciales usadas en estudios con animales pueden basarse en concentraciones eficaces establecidas en ensayos de cultivo celular. Puede obtenerse un intervalo de dosificación adecuado para humanos a partir de datos de estudios con animales y ensayos de cultivo celular. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden prepararse como medicamento para administración oral. La dosis oral a modo de ejemplo del compuesto divulgado en el presente documento usada en un medicamento es de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg (donde kg representa el peso corporal del sujeto). En algunas realizaciones, la dosificación de compuesto en el medicamento es de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg/kg (donde kg representa el peso corporal del sujeto), u opcionalmente de aproximadamente desde 0,7 hasta aproximadamente 5,0 mg/kg (donde kg representa el peso corporal del sujeto), u opcionalmente de desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,5 mg/kg (donde kg representa el peso corporal del sujeto). La pauta posológica del agente de administración oral es normalmente de tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, tres veces al día, dos veces al día o una vez al día.
- 20 Una cantidad eficaz, o una cantidad terapéuticamente eficaz, o dosis del medicamento (por ejemplo, compuesto de la invención) se refiere a la cantidad de medicamento o compuesto que mejora los síntomas de la enfermedad en el sujeto o prolonga la supervivencia del sujeto. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales moléculas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la razón DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren los agentes que presentan altos índices terapéuticos.
- 25 La cantidad eficaz o la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad del compuesto o de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. Las dosificaciones se sitúan particularmente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y/o la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración, la dosificación y el intervalo de dosificación deben elegirse según 30 métodos conocidos en la técnica, en vista de las características específicas del estado de un sujeto.
- 35 La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para lograr los efectos deseados; es decir, la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de, por ejemplo, datos *in vitro* y experimentos con animales. Las dosis necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede 40 no estar relacionada con la concentración en plasma.
- 45 La cantidad de compuesto o composición administrada puede depender de una variedad de factores, incluyendo el sexo, la edad y el peso del sujeto que va a tratarse, la gravedad de la aflicción, el modo de administración y el criterio del médico prescriptor.
- 50 Las presentes composiciones pueden presentarse, si se desea, en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. Un paquete o dispositivo de este tipo puede 55 comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blíster; o vidrio y tapones de caucho, tal como en viales. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. Las

composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de un estado indicado.

5 Los compuestos según la invención pueden emplearse solos o, si es necesario, en combinación con otros principios activos. Además, la presente invención proporciona medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más compuestos activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos activos adecuados en la combinación que pueden mencionarse a modo de ejemplo y preferiblemente son: inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la PDE, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, diuréticos, aspirina, suplementos de hierro, vitamina B12 y suplementos de ácido fólico, estatinas, derivados digitálicos (digoxina), quimioterapias para tumores y antibióticos.

10 15 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad hidroxilasa de HIF, modulando así la estabilidad y/o actividad de HIF y activando la expresión génica regulada por HIF. El compuesto, o la composición o el medicamento del mismo, puede usarse en métodos para tratar, pretratar o retrasar el avance o inicio de estados mediados al menos en parte por HIF, que incluyen, pero no se limitan a, anemia y diversos aspectos de estados isquémicos e hipóticos.

20 25 30 En una realización, el compuesto puede administrarse después del diagnóstico de una enfermedad relacionada con un estado isquémico, tal como infarto de miocardio, embolia pulmonar, infarto intestinal, accidente cerebrovascular isquémico, lesión renal por isquemia-reperfusión, cirrosis cardiaca, degeneración macular, embolia pulmonar, nefropatía crónica, isquemia cerebral transitoria, enfermedad vascular periférica, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, insuficiencia cardiaca congestiva, etc. En aún otra realización, el compuesto se administra inmediatamente después de un traumatismo o de una lesión. En otras realizaciones, el compuesto, o la composición o el medicamento del mismo, puede administrarse a un sujeto basándose en los estados predisponentes, por ejemplo, hipertensión, diabetes, arteriopatía oclusiva, insuficiencia venosa crónica, enfermedad de Raynaud, úlceras cutáneas crónicas, cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva y esclerosis sistémica. En todavía otras realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto para disminuir o prevenir el desarrollo de daño tisular asociado con isquemia o hipoxia.

35 40 En una realización particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para aumentar la eritropoyetina (EPO) endógena. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse para prevenir, pretratar o tratar estados asociados a EPO, que incluyen, por ejemplo, estados asociados con anemia y trastornos neurológicos. Los estados asociados con anemia incluyen trastornos tales como nefropatía aguda o crónica, diabetes, cáncer, úlceras, infección por virus, por ejemplo, VIH, bacterias o parásitos; inflamación, etc. Los estados anémicos pueden incluir además los asociados con intervenciones o tratamientos que incluyen, por ejemplo, radioterapia, quimioterapia, diálisis y cirugía. Los trastornos asociados con anemia incluyen adicionalmente anomalía de hemoglobina y/o eritrocitos, tal como la que se encuentra en trastornos tales como anemia microcítica, anemia hipocrómica, anemia aplásica, etc.

45 El compuesto de la invención puede usarse para aumentar la EPO endógena en un sujeto que se somete a una intervención o un tratamiento específico, de manera profiláctica o concurrente, por ejemplo, un paciente anémico infectado por VIH que está tratándose con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de la transcriptasa inversa, un paciente oncológico anémico que recibe agentes quimioterápicos cílicos que contienen cisplatino o no, o un paciente anémico o no anémico con cirugía programada. Adicionalmente, los compuestos pueden usarse para aumentar el nivel de EPO endógena en un paciente anémico o no anémico con cirugía programada para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alogénica o para facilitar el almacenamiento de sangre antes de la cirugía.

50 Procedimientos generales de síntesis

55 En la presente memoria descriptiva, si el nombre químico del compuesto no coincide con la estructura correspondiente, el compuesto se caracteriza por la estructura correspondiente. Generalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para la fórmula (I) anterior, excepto donde se indique adicionalmente. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitativos se presentan para exemplificar adicionalmente la invención.

60 65 Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros compuestos divulgados en el presente documento, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo adecuadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras

reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados. A menos que se especifique lo contrario, los agentes se adquirieron de Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, que se usaron directamente sin purificación adicional. Se adquirieron los disolventes habituales de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Se obtuvieron tetrahidrofurano anhídrico, dioxano, tolueno y éter sometiendo a refljo el disolvente con sodio. Se obtuvieron diclorometano anhídrico y cloroformo sometiendo a refljo el disolvente con hidruro de calcio. Se trataron acetato de etilo, éter de petróleo, *n*-hexano, *N,N*-dimetilacetamida y *N,N*-dimetilformamida con sulfato de sodio anhídrico antes de su uso.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon normalmente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de ^1H RMN se registraron mediante un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz o un espectrómetro Bruker Avance III HD 600, usando CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD o acetona- d_6 (notificados en ppm) como disolvente, y usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como patrón de referencia. Cuando se notifican multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), ddt (doblete de doblete de tripletes), dddd (doblete de doblete de doblete de dobletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dieron, se notificaron en hercios (Hz).

Los datos espectrales de masas (EM) de baja resolución se determinaron mediante un espectrómetro de CL-EM Agilent serie 6320 equipado con una bomba binaria G1312A y un TCC G1316A (la columna se hizo funcionar a 30°C). En el análisis se aplicaron el inyector automático G1329A y el detector DAD G1315B, y se usó una fuente ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Los datos espectrales de masas (EM) de baja resolución se determinaron mediante un espectrómetro de CL-EM Agilent serie 6120 equipado con una bomba cuaternaria G1311A y un TCC G1316A (la columna se hizo funcionar a 30°C). En el análisis se aplicaron el inyector automático G1329A y el detector DAD G1315D, y se usó una fuente ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Ambos espectrómetros de CL-EM estaban equipados con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 5 μm . El volumen de inyección se decidió por la concentración de la muestra. La velocidad de flujo fue de 0,6 ml/min. Los picos de HPLC se registraron mediante la longitud de onda de UV-Vis a 210 nm y 254 nm. La fase móvil era ácido fórmico al 0,1% en acetoniitrilo (fase A) y ácido fórmico al 0,1% en agua ultrapura (fase B). Las condiciones de elución del gradiente se muestran en la tabla 1:

Tabla 1: la condición de gradiente de la fase móvil en el análisis de espectros de masas de baja resolución

Tiempo (min)	A (CH_3CN , HCOOH al 0,1%)	B (H_2O , HCOOH al 0,1%)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6,1	100 - 5	0 - 95
6,1 - 8	5	95

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva:

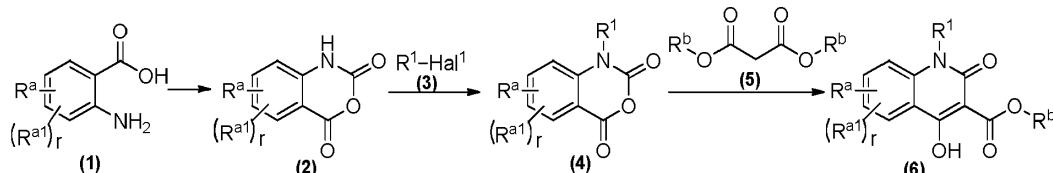
CDCl_3 cloroformo deuterado

$\text{DMF}-d_7$ *N,N*-dimetilformamida deuterada

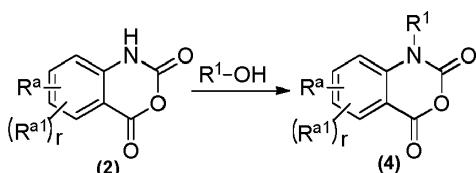
$\text{DMSO}-d_6$ dimetilsulfóxido deuterado

Acetona- d_6 acetona deuterada

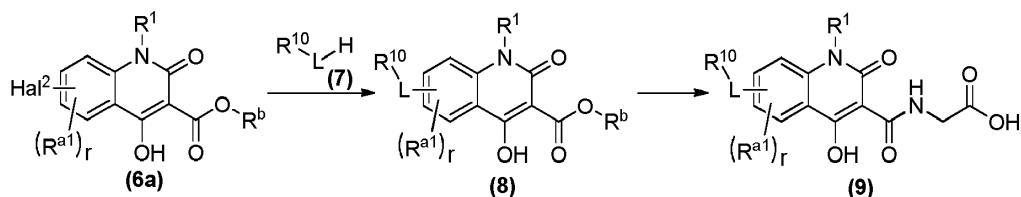
	EA, EtOAc	acetato de etilo
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	g	gramo
	mg	miligramo
10	mol	mol
	mmol	milimol
	h	hora, horas
15	min	minuto, minutos
	ml	mililitro
20	μl	microlitro
	EPO	eritropoyetina
	ATCC	Colección Americana de Cultivos Tipo
25	Los siguientes esquemas describen el procedimiento de preparación del compuesto divulgado en el presente documento, en el que, a menos que se especifique lo contrario, R ^a es H, Cl o Br; cada R ^{a1} es independientemente H, F, Cl o Br; cada R ^b es independientemente metilo o etilo; R ^c es OH, Cl o Br; Hal ¹ es I, Br o Cl; cada Hal ² y Hal ³ es independientemente Br o Cl; Y es Cl, Br, I u OH; L ^a es -(CR ¹¹ R ¹²) _q ; L ^b es -O- o -N(R ¹³); r es 0, 1, 2 ó 3; R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ¹⁰ , R ¹¹ , R ¹² , R ¹³ , L y q son tal como se definen en el presente documento.	
30	<u>Esquemas</u>	

Esquema 1

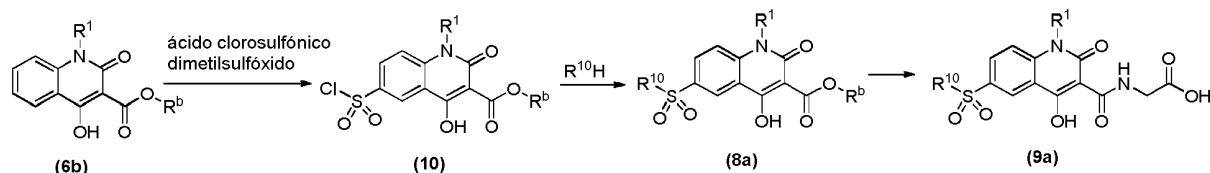
35 Puede prepararse el compuesto (6) como producto intermedio mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 1. El compuesto (1) puede reaccionar con trifosgeno en un disolvente (por ejemplo, THF, etc.) para dar el compuesto (2). El compuesto (2) puede someterse a reacción de sustitución con el compuesto (3) en presencia de una base (tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, etc.) para dar el compuesto (4). El compuesto (4) puede reaccionar con el compuesto (5) en presencia de una base (por ejemplo, *terc*-butóxido de sodio, etc.) para dar el compuesto (6).

Esquema 2

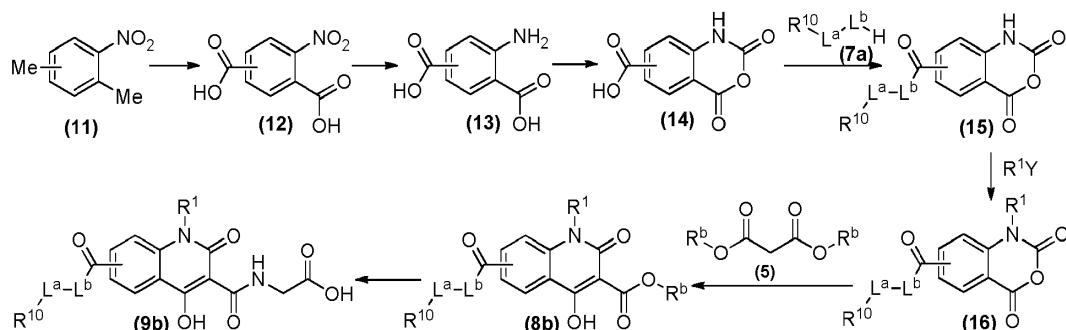
45 Puede prepararse el compuesto (4) como producto intermedio divulgado en el presente documento mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 2. El compuesto (2) puede someterse a reacción de sustitución con R¹OH en presencia de trifenilfosfina y azodiformato de diisopropilo para dar el compuesto (4).

Esquema 3

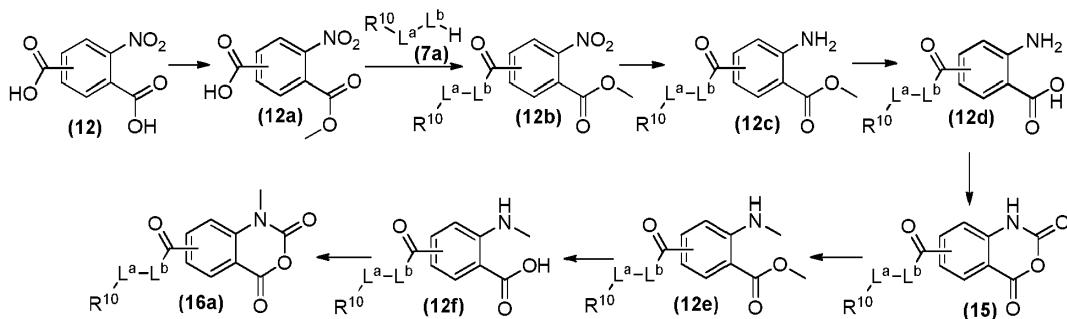
Puede prepararse el compuesto (9) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 3. El compuesto (6a) puede someterse a reacción de acoplamiento con el compuesto (7) en una condición de base (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.) en presencia de un catalizador (por ejemplo, yoduro cuproso, cloruro cuproso, etc.) y un ligando (por ejemplo, (1*R*,2*R*)-*N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, *N¹,N²*-dimetilhexanodiamina, *N,N*-dimetilglicina, etc.) para dar el compuesto (8). El compuesto (8) puede reaccionar con glicinato de sodio en una condición de calentamiento para dar el compuesto (9).

Esquema 4

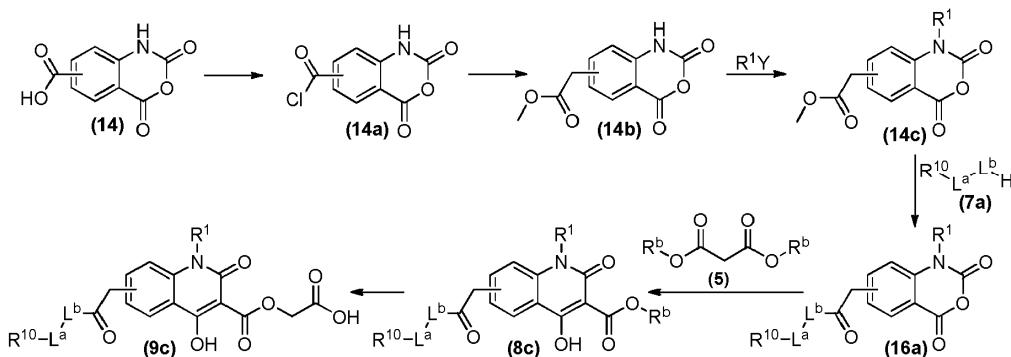
Puede prepararse el compuesto (9a) como producto intermedio mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 4. El compuesto (6a) puede reaccionar con ácido clorosulfónico y dimetilsulfóxido para dar el compuesto (10). El compuesto (10) puede someterse a reacción de sustitución con $R^{10}H$ en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, etc.) para dar el compuesto (8a). El compuesto (8a) puede reaccionar con glicinato de sodio en una condición de calentamiento para dar el compuesto (9a).

Esquema 5

Puede prepararse el compuesto (9b) como producto intermedio mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 5. El compuesto (11) puede someterse a reacción de oxidación en presencia de un agente oxidante (por ejemplo, permanganato de potasio, etc.) para dar el compuesto (12). El grupo nitrilo del compuesto (12) puede reducirse en presencia de un agente reductor apropiado (tal como hidrazina hidratada, etc.) para dar el compuesto (13). El compuesto (13) puede reaccionar con trifosgeno en un disolvente (por ejemplo, THF) para dar el compuesto (14). El compuesto (14) puede someterse a reacción de condensación con el compuesto (7a) en presencia de un reactivo de condensación (tal como HATU, etc.) y una base (tal como *N,N*-diisopropiletilamina, etc.) para dar el compuesto (15). El compuesto (15) puede someterse a reacción de sustitución con R^1Y en una condición adecuada (tal como en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de sodio o carbonato de potasio, etc., o reactivos, por ejemplo, trifenilfosfina y azodiformato de diisopropilo, etc.) para dar el compuesto (16). El compuesto (16) puede reaccionar con el compuesto (5) en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio, etc.) para dar el compuesto (8b). El compuesto (8b) puede reaccionar con glicinato de sodio en una condición de calentamiento para dar el compuesto (9b).

Esquema 6

Puede prepararse el compuesto (15) como producto intermedio divulgado en el presente documento mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 6. El compuesto (12) puede convertirse en un éster dimetílico en metanol en presencia de ácido sulfúrico concentrado, seguido de hidrólisis en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio, etc.) para dar un compuesto de monoéster (12a). El compuesto (12a) puede reaccionar con el compuesto (7a) en una condición apropiada (tal como en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc., o en presencia tanto de un agente de condensación, por ejemplo, HATU, etc., como de una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, etc.). El grupo nitro del compuesto (12b) puede reducirse en una condición apropiada (por ejemplo, la reacción puede producirse en una atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C, etc.) para dar el compuesto (12c). El compuesto (12c) puede hidrolizarse en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio, etc.) para dar el compuesto (12d). El compuesto (12d) puede reaccionar con trifosgeno en un disolvente (por ejemplo, THF, etc.) para dar el compuesto (15). El compuesto (15) puede convertirse en el compuesto (12e) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio, etc.) y yodometano. El compuesto (12e) puede hidrolizarse en presencia de una base (tal como hidróxido de litio, etc.) para dar el compuesto (12f). El compuesto (12f) puede reaccionar con trifosgeno en un disolvente (por ejemplo, THF, etc.) para dar el compuesto (16a).

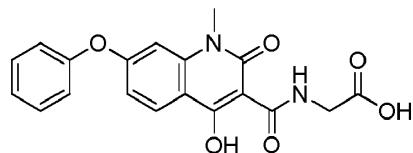
Esquema 7

Puede prepararse el compuesto (9c) como producto intermedio mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 7. El compuesto (14) puede someterse a reacción de halogenación en presencia de un reactivo adecuado (tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc.) para dar el compuesto (14a). El compuesto (14a) puede someterse a reacción de Arndt-Eister en presencia de un reactivo adecuado (tal como diazometano, azida de trimetilsililmetilo o 1-trimetilsililmetil-benzotriazol) para dar el compuesto (14b). El compuesto (14b) puede someterse a reacción de sustitución con R¹Y en una condición adecuada (tal como en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de sodio o carbonato de potasio, o reactivos, por ejemplo, trifenilfosfina y azodiformiato de diisopropilo) para dar el compuesto (14c). El compuesto (14c) puede someterse a reacción de condensación con el compuesto (7a) en presencia de un reactivo de condensación (tal como HATU, etc.) y una base (tal como N,N-diisopropiletilamina, etc.) para dar el compuesto (16a). El compuesto (16a) puede reaccionar con el compuesto (5) en presencia de una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio) para dar el compuesto (8c). El compuesto (8c) puede reaccionar con glicinato de sodio en una condición de calentamiento para dar el compuesto (9c).

Los siguientes ejemplos divulgados en el presente documento se presentan para describir adicionalmente la invención. Sin embargo, estos ejemplos no deben usarse para limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

**Etapa 1: 7-bromo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona**

5 A una disolución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (10,0 g, 46,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió trifosgeno (4,54 g, 15,3 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (120 ml), luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y etil éter sucesivamente, y se secó en un horno para dar un sólido de color marrón (7,60 g, 68,0%).

10 EM (ESI, ion neg.) *m/z*: 240,1 (M-1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,94 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 2H).

Etapa 2: 7-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

15 A un matraz de fondo redondo de tres bocas se le añadieron hidruro de sodio (0,54 g, 13,50 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió 7-bromo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,70 g, 11,00 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió gota a gota yodometano (760 µl, 12,00 mmol), y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (50 ml), luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y etil éter sucesivamente, y se secó en un horno para dar un sólido de color marrón (1,36 g, 47,5%).

20 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 255,9 (M+1).

Etapa 3: 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

25 A una disolución con agitación de 7-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (0,50 g, 1,95 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió una disolución de *terc*-butóxido de sodio (0,38 g, 3,95 mmol) y malonato de dimetilo (450 µl, 3,90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se calentó la mezcla hasta 100°C y se agitó durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante chromatografía en columna (acetato de etilo/diclorometano (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color amarillo claro (208 mg, 34,1%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Etapa 4: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

35 A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (208 mg, 0,67 mmol), fenol (0,1 ml, 1,00 mmol), carbonato de cesio (550 mg, 1,69 mmol), yoduro cuproso (26 mg, 0,14 mmol), *N,N*-dimetilglicina (28 mg, 0,27 mmol) y dimetilsulfóxido (10 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 120°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante chromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo claro (126,1 mg, 58,2%).

40 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 326,2 (M+1).

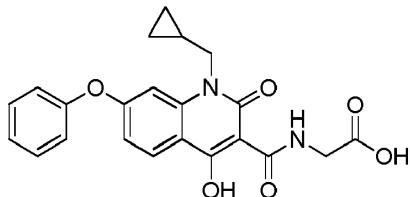
Etapa 5: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

45 A una disolución de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (126,1 mg, 0,39 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (80 mg, 0,82 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (25 ml), y se lavó la mezcla con acetato de etilo (15 ml × 3). Se

acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío hasta sequedad para dar un sólido de color amarillo (57,8 mg, 40,5%).

5 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 369,0 (M+1);
10 ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆) δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,21 (t, *J* = 35,4 Hz, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

10 Ejemplo 2: ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



15 Etapa 1: 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

A una disolución con agitación de 7-bromo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,39 g, 9,87 mmol), ciclopropanometanol (0,782 g, 10,8 mmol) y trifenilfosfina (3,88 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0°C se le añadió gota a gota azodicarbonato de diisopropilo (2,99 g, 14,8 mmol) con protección de nitrógeno. Despues de la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h, luego se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40/1) para dar un sólido de color blanco (1,30 g, 44,5%).

25 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 295,9 (M+1).

25 Etapa 2: 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A una disolución con agitación de 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (1,30 g, 4,39 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió una disolución de *terc*-butóxido de sodio (0,675 g, 7,02 mmol) y malonato de dimetilo (1,16 g, 8,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 5, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 10/1) para dar un sólido de color blanco (0,60 g, 38,8%).

35 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 352,1 (M+1).

40 Etapa 3: 1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,60 g, 1,70 mmol), fenol (0,192 g, 2,04 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,053 g, 0,51 mmol), yoduro cuproso (0,065 g, 0,34 mmol), carbonato de cesio (1,40 g, 4,30 mmol) y dimetilsulfóxido (12 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. 45 Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 5, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (15 ml × 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un sólido de color blanco (0,37 g, 59,4%).

50 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 366,3 (M+1).

55 Etapa 4: ácido 2-(1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

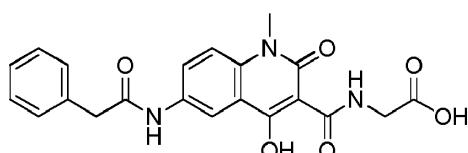
A un matraz de fondo redondo se le añadieron 1-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,37 g, 1,01 mmol), monometil éter de etilenglicol (20 ml) y glicinato de sodio (0,158 g, 1,63 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml), y se lavó la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (30 ml),

se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color blanco (82 mg, 20%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 409,0 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,91 (s, 1H), 10,45 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,04 (m, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,02 - 6,88 (m, 1H), 4,20 - 4,01 (m, J = 6,2 Hz, 4H), 1,18 - 1,02 (m, 1H), 0,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,36 (d, J = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo 3: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-fenilacetamido)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 6-bromo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

Se disolvió ácido 2-amino-5-bromobenzoico (10,00 g, 46,29 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), luego a la disolución se le añadió trifosgeno (9,80 g, 33,00 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (120 ml), luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y etil éter sucesivamente, y se secó en un horno para dar un sólido de color blanco (10,6 g, 94,6%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 242,1 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,86 (s, 1H), 8,05 - 7,83 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Etapa 2: 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

A un matraz de fondo redondo de tres bocas se le añadieron sucesivamente hidruro de sodio (0,54 g, 13,50 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (25 ml) con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió 6-bromo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,70 g, 11,00 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió yodometano (760 μ l, 12,00 mmol), y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (50 ml), luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y etil éter sucesivamente, y se secó en un horno para dar un sólido de color pálido (1,29 g, 45,10%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 255,9 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,10 - 7,96 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).

Etapa 3: 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A una disolución con agitación de 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (1,29 g, 5,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió una disolución de *terc*-butóxido de sodio (1,00 g, 10,4 mmol) y malonato de dimetilo (1,2 ml, 10,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 5, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/diclorometano (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color amarillo claro (777 mg, 49,6%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 312,1 (M+1).

Etapa 4: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-fenilacetamido)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un tubo de microondas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,96 mmol), 2-fenilacetamida (156 mg, 1,15 mmol), yoduro cuproso (37 mg, 0,19 mmol), carbonato de cesio (783 mg, 2,40 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y (*R,R*)-*N¹,N²*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (61 μ l, 0,38 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 220°C durante 30 min con irradiación de microondas y con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (10 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (190 mg, 54,0%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 367,0 (M+1).

Etapa 5: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-fenilacetamido)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

5 Se disolvió 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-fenilacetamido)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0,519 mmol) en monometil éter de etilenglicol (25 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (101 mg, 1,04 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (25 ml), y se lavó la mezcla con acetato de etilo (15 ml \times 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color amarillo (35,4 mg, 16,7%).

10 15 EM (ESI, ion neg.) m/z : 408,3 (M-1);

^1H RMN (400 MHz, DMF- d_7) δ (ppm): 10,99 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

20 Ejemplo 4: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-(3-oxomorfólico)fenoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



25 Etapa 1: 1-(bencíloxi)-4-bromobenceno

Se disolvió 4-bromofenol (3,55 g, 20,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml), luego a la disolución con agitación se le añadieron carbonato de potasio (3,86 g, 27,9 mmol) y bromuro de bencílo (2,4 ml, 20,0 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h con protección de nitrógeno, luego se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (5,14 g, 95,2%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49 - 7,30 (m, 7H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 5,06 (s, 2H).

30 Etapa 2: 4-(4-(bencíloxi)fenil)morfólico-3-ona

35 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 1-(bencíloxi)-4-bromobenceno (2,00 g, 7,60 mmol), morfólico-3-ona (1,15 g, 11,37 mmol), yoduro cuproso (290 mg, 1,52 mmol), N,N'-dimetiletanodiamina (0,4 ml, 4,00 mmol), carbonato de potasio (2,11 g, 15,3 mmol) y tolueno (20 ml) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 110°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguío con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (1,81 g, 84,0%).

40 45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 2H).

Etapa 3: 4-(4-hidroxifenil)morfólico-3-ona

50 A una disolución de 4-(4-(bencíloxi)fenil)morfólico-3-ona (1,81 g, 6,39 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd al 10%/C (200 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno, luego se filtró mediante succión. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color blanco (1,20 g, 97,0%).

55 55 EM (ESI, ion pos.) m/z : 194,1(M+1).

Etapa 4: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-(3-oxomorfólico)fenoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

60 A un tubo de microondas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1,12 mmol), 4-(4-hidroxifenil)morfólico-3-ona (260 mg, 1,35 mmol), yoduro cuproso (43 mg, 0,226 mmol), carbonato de cesio (914 mg, 2,81 mmol), N,N'-dimetilformamida (6 ml) y (1R,2R)-N¹,N²-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina

(72 μ l, 0,45 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 220°C durante 30 min con irradiación de microondas y con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguío con agua (10 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (10 ml) y salmuera saturada (20 ml) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (263 mg, 55,3%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 424,9 (M+1).

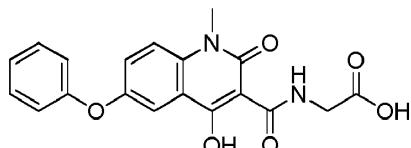
Etapa 5: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-(3-oxomorfólico)fenoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-(3-oxomorfólico)fenoxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (263 mg, 0,62 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (120 mg, 1,24 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color amarillo (35 mg, 12,1%).

EM (ESI, ion neg.): m/z : 466,1 (M-1);

1 H RMN (400 MHz, DMF- d_7) δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 5: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un tubo de microondas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0,801 mmol), fenol (91 mg, 0,967 mmol), yoduro cuproso (31 mg, 0,163 mmol), carbonato de cesio (653 mg, 2,00 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (51 μ l, 0,32 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 220°C durante 15 min con irradiación de microondas y con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguio con agua (10 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/3) para dar un sólido de color amarillo (97 mg, 37,23%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 326,0 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se disolvió 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (97 mg, 0,298 mmol) en monometil éter de etilenglicol (15 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (60 mg, 0,618 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (36,2 mg, 33,0%).

EM (ESI, ion neg.) m/z : 367,1 (M-1);

1 H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 6: ácido 2-(6-benzamido-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 6-benzamido-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 5 A un tubo de microondas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,961 mmol), benzamida (140 mg, 1,16 mmol), yoduro cuproso (37 mg, 0,194 mmol), carbonato de cesio (783 mg, 2,40 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y (1*R*,2*R*)-*N¹,N²*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (61 μ l, 0,38 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla a 220°C durante 15 min con irradiación de microondas y con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (10 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (178 mg, 52,57%).
- 10
- 15 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 353,0 (M+1).

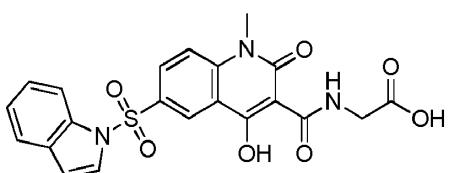
Etapa 2: ácido 2-(6-benzamido-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 20 Se disolvió 6-benzamido-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (178 mg, 0,505 mmol) en monometil éter de etilenglicol (15 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (99 mg, 1,02 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (66 mg, 33,04%).
- 25

- EM (ESI, ion neg.) *m/z*: 394,2 (M-1);

¹H RMN (400 MHz, DMF-*d*₇) δ (ppm): 10,84 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,65 (ddd, *J* = 23,9, 19,3, 8,1 Hz, 4H), 4,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 7: ácido 2-(6-((1*H*-indol-1-il)sulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



35 Etapa 1: 1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

- A un matraz de fondo redondo de tres bocas se le añadieron hidruro de sodio (885 mg, 22,13 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (40 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y luego se añadió 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (3,00 g, 18,39 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió gota a gota yodometano (1,26 ml, 20,2 mmol), y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (50 ml), luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y etil éter sucesivamente, y se secó en un horno para dar un sólido de color marrón (1,21 g, 37,1%).

- 45 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 178,1 (M+1).

Etapa 2: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 50 A una disolución con agitación de 1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,00 g, 11,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió una disolución de *tert*-butóxido de sodio (2,17 g, 22,6 mmol) y malonato de dimetilo (2,6 ml, 23,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido hasta pH 5, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (20 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE (v/v) = 3/2) para dar un sólido de color amarillo claro (1,20 g, 46,0%).
- 55

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 234,1 (M+1).

Etapa 3: 6-(clorosulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,14 mmol) y ácido clorosulfónico (10 ml, 148,9 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante la noche con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta ta, y se añadió cloruro de tionilo (15 ml, 205 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completarse la reacción, se vertió la mezcla de reacción en agua helada (10 g). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (50 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color marrón (436 mg, 61,31%).

10 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 331,9 (M+1).

Etapa 4: 6-((1*H*-indol-1-il)sulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

15 A una disolución de 1*H*-indol (137 mg, 1,17 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (34 mg, 0,10 mmol), disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (6 ml) y una disolución de 20 6-(clorosulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (316 mg, 0,953 mmol) en tolueno (10 ml) sucesivamente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, luego se extinguíó con agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color rojo claro (130 mg, 33,1%).

25 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 413,1 (M+1).

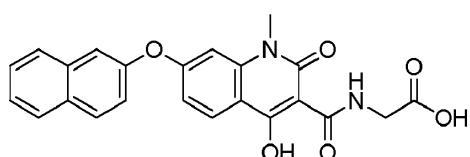
Etapa 5: ácido 2-(6-((1*H*-indol-1-il)sulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

30 Se disolvió 6-((1*H*-indol-1-il)sulfonil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (130 mg, 0,315 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (92 mg, 0,948 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (80 mg, 55,7%).

35 EM (ESI, ion neg.) *m/z*: 454,2 (M-1);

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,31 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 8: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-7-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

50 A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 2-naftol (0,55 g, 3,80 mmol), carbonato de cesio (2,60 g, 8,00 mmol), yoduro cuproso (0,12 g, 0,63 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (182 µl, 1,15 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo (180 mg, 15,0%).

60 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 376,9 (M+1).

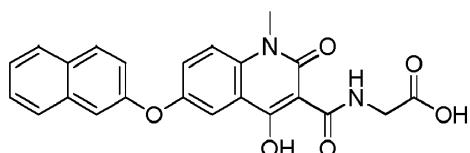
Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se disolvió 4-hidroxi-1-metil-7-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,533 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (100 mg, 1,03 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (200 mg, 89,7%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 419,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 15,9, 8,8 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H).

Ejemplo 9: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-6-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 4,80 mmol), 2-naftol (0,83 g, 5,80 mmol), carbonato de cesio (3,90 g, 12,0 mmol), yoduro cuproso (0,18 g, 0,95 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (300 µl, 1,90 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (40 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo (200 mg, 11,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 377,2 (M+1).

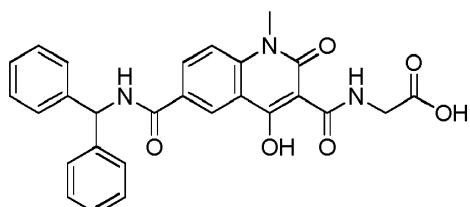
Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se disolvió 4-hidroxi-1-metil-6-(naftalen-2-iloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,533 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml), luego a la disolución se le añadió glicinato de sodio (103 mg, 1,06 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se acidificó el residuo con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (90 mg, 40,4%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 419,15 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,59 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 10: ácido 2-(6-(benzhidrilcarbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: ácido 4-nitroisoftálico

A una disolución de 2,4-dimetilnitrobenceno (15,0 g, 99,2 mmol) en agua (500 ml) se le añadió lentamente permanganato de potasio (78,5 g, 497 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se acidificó el filtrado con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (11,2 g, 53,5%).

EM (ESI, ion neg.) m/z : 421,1 (2M-1).

Etapa 2: 4-nitroisoftalato de dimetilo

A una disolución de ácido 4-nitroisoftálico (10,0 g, 47,4 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió gota a gota lentamente ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 0°C. Despues de la adición, se agitó la mezcla a 90°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con metanol y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (7,52 g, 66,4%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 240,0 (M+1).

Etapa 3: ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitrobenzoico

A una disolución de 4-nitroisoftalato de dimetilo (500 mg, 2,09 mmol) en metanol (20,0 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (130 mg, 3,25 mmol) en agua (3 ml). Se agitó la mezcla a 25°C durante 30 min, luego se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol (v/v) = 10/1) para dar un sólido de color blanco (410 mg, 87,1%).

EM (ESI, ion neg.) m/z : 223,90 (M-1).

Etapa 4: 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-nitrobenzoato de metilo

Se agitó la disolución de ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitrobenzoico (3,00 g, 13,3 mmol) en cloruro de tionilo (10,0 ml) a 85°C durante 2 h. Se concentró la disolución a vacío para eliminar el disolvente y se disolvió el residuo en diclorometano (30,0 ml). A la mezcla resultante se le añadieron aminodifenilmetano (2,40 g, 13,1 mmol) y trietilamina (4,00 ml, 30 mmol) sucesivamente a 0°C, y se agitó la mezcla a 25°C durante 4 h. A la mezcla se le añadió agua (50 ml), y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (3,58 g, 68,8%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 390,90 (M+1).

Etapa 5: 2-amino-5-(benzhidrilcarbamoil)benzoato de metilo

A una disolución de 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-nitrobenzoato de metilo (3,58 g, 9,17 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió Pd al 10%/C (0,97 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar un sólido de color blanco (2,01 g, 61,0%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,25 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,3 Hz, 8H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 6: ácido 2-amino-5-(benzhidrilcarbamoil)benzoico

A una disolución de 2-amino-5-(benzhidrilcarbamoil)benzoato de metilo (2,00 g, 5,50 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (0,890 g, 22,3 mmol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, luego se concentró la mezcla a vacío para eliminar parte del disolvente. Se filtró el residuo. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (1,72 g, 89,0%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 346,95 (M+1).

Etapa 7: N-benzhidril-2,4-dioxo-2,4-dihidro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carboxamida

A una disolución de ácido 2-amino-5-(benzhidrilcarbamoil)benzoico (1,16 g, 3,35 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió trifosgeno (0,497 g, 1,67 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguíó con agua (40 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (1,19 g, 95,4%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 373,20 (M+1).

10 Etapa 8: 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-(dimetilamino)benzoato de metilo

A un matraz de fondo redondo de tres bocas se le añadieron carbonato de potasio (0,290 g, 2,10 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5,00 ml) sucesivamente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió *N*-benzhidril-2,4-dioxo-2,4-dihidro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carboxamida (100 mg, 0,269 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió yodometano (20,0 µl, 0,321 mmol), y se agitó la mezcla durante 24 h adicionales. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (40,0 mg, 39,8%).

20 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 374,95 (M+1);

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 4,3 Hz, 8H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H).

25 Etapa 9: ácido 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-(dimetilamino)benzoico

A una disolución de 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (40,0 mg, 0,107 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (100 mg, 4,18 mmol) en agua (1 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color amarillo (35,0 mg, 90,9%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 361,25 (M+1).

35 Etapa 10: N-benzhidril-1-metil-2,4-dioxo-2,4-dihidro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carboxamida

A una disolución de ácido 5-(benzhidrilcarbamoil)-2-(dimetilamino)benzoico (0,720 g, 1,98 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió trifosgeno (0,420 g, 1,40 mmol). Se agitó la mezcla a 75°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con metanol y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (0,720 g, 93,5%).

40 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 386,9 (M+1).

45 Etapa 11: 6-(benzhidrilcarbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A una disolución de *N*-benzhidril-1-metil-2,4-dioxo-2,4-dihidro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carboxamida (386 mg, 0,999 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron *terc*-butóxido de sodio (192 mg, 2,00 mmol) y una disolución de malonato de dimetilo (230 µl, 2,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 3 h. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color blanco (320 mg, 72,39%).

55 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 443,25 (M+1).

55 Etapa 12: ácido 2-(6-(benzhidrilcarbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)aminoacético

60 Se sometió a refljo una mezcla de 6-(benzhidrilcarbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,678 mmol) y glicinato de sodio (0,197 g, 2,03 mmol) en monometil éter de etilenglicol (15 ml) durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se disolvió la torta de filtración en agua (10 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (150 mg, 45,6%).

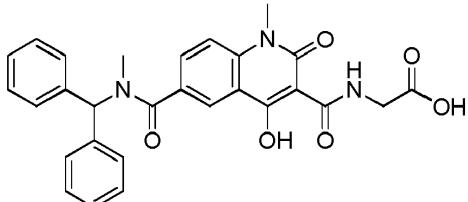
65 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 485,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 9,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H),

8,34 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 8H), 7,28 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 11: ácido 2-(6-(benzhidril(metil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

5



Etapa 1: 6-(benzhidril(metil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

10 A un matraz de dos bocas se le añadieron 6-(benzhidrilcarbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (350 mg, 0,791 mmol), *N,N*-dimetilformamida (10 ml) e hidruro de sodio (75 mg, 3,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se añadió yodometano (100 µl, 1,61 mmol). Despues de la adición, se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se extinguíó la mezcla de reacción con agua (10 ml), y hubo un sólido blanco que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se secó la torta de filtración a vacío para dar un sólido de color blanco (210 mg, 58,2%).

15

EM (ESI, ion pos.) m/z : 457,3 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(6-(benzhidril(metil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

20 A un matraz de una boca se le añadieron 6-(benzhidril(metil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,438 mmol), glicinato de sodio (130 mg, 1,34 mmol) y monometil éter de etilenglicol (10 ml). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró mediante succión. Se disolvió la torta de filtración en agua (20 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante, y se secó la torta de filtración a vacío para dar un sólido de color blanco grisáceo (130 mg, 59,4%).

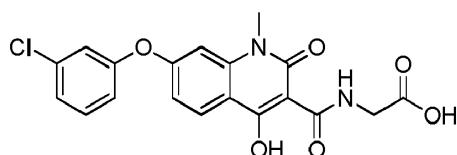
25

EM (ESI, ion neg.) m/z : 498,25 (M-1);

30 ^1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dt, $J = 38,7, 7,4$ Hz, 6H), 7,21 (s, 5H), 4,14 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 12: ácido 2-(7-(3-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

35



Etapa 1: 7-(3-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

40 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 3-clorofenol (0,536 g, 4,17 mmol), yoduro cuproso (0,123 g, 0,646 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (70,99 g, 85,9%).

45

EM (ESI, ion pos.) m/z : 359,8 (M+1).

50

Etapa 2: ácido 2-(7-(3-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

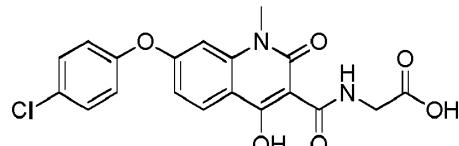
55 Se sometió a refluo una mezcla de 7-(3-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,99 g, 2,75 mmol) y glicinato de sodio (0,534 g, 5,50 mmol) en monometil éter de etilenglicol (50 ml) durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente, y luego se añadió

agua (20 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, y luego se filtró. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se recristalizó a partir de (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,750 g, 67,7%).

5 EM (ESI, ion pos.) m/z : 402,8 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

10 Ejemplo 13: ácido 2-(7-(4-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



15 Etapa 1: 7-(4-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,268 g, 0,08 mmol), 4-clorofenol (0,268 g, 2,08 mmol), yoduro cuproso (0,062 g, 0,33 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,050 g, 0,48 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 3,99 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml \times 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,250 g, 43,4%).

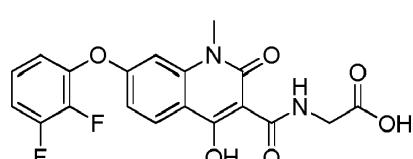
Etapa 2: ácido 2-(7-(4-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

30 Se sometió a refluo una mezcla de 7-(4-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,695 mmol) y glicinato de sodio (0,134 g, 1,38 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente, y luego se añadió agua (20 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se recristalizó a partir de (acetato de etilo/éter de petróleo (v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,120 g, 42,9%).

35 EM (ESI, ion pos.) m/z : 403,2 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H).

40 Ejemplo 14: ácido 2-(7-(2,3-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



45 Etapa 1: 7-(2,3-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 2,3-difluorofenol (271 mg, 2,08 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,320 mmol), *N,N*-dimetilglicina (50 mg, 0,485 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 3,99 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml \times 2) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar un sólido de color blanco (310 mg, 53,6%).

55 EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,9 (M+1).

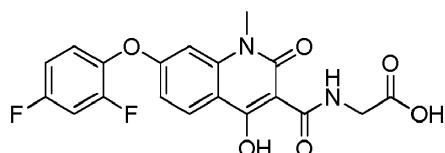
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,3-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2,3-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (310 mg, 0,858 mmol) y glicinato de sodio (170 mg, 1,75 mmol) en monometil éter de etilenglicol (30 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (30 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa para dar un sólido de color blanco (22 mg, 6,09%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 404,8 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

Ejemplo 15: ácido 2-(7-(2,4-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 7-(2,4-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), 2,4-difluorofenol (1,25 g, 9,61 mmol), yoduro cuproso (0,245 g, 1,29 mmol), N,N-dimetilglicina (0,200 g, 1,94 mmol), carbonato de cesio (5,22 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (40 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,570 g, 24,6%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,8 (M+1).

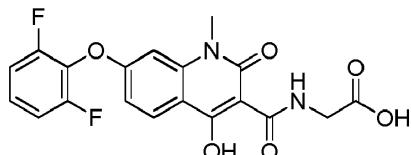
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,4-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2,4-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,570 g, 1,58 mmol) y glicinato de sodio (0,306 g, 3,15 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,330 g, 51,7%).

EM (ESI, ion neg.) m/z : 403,1 (M-1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,91 (s, 1H), 10,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (td, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H).

Ejemplo 16: ácido 2-(7-(2,6-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 2,6-difluorofenol

A una disolución de 2,6-difluoroanisol (4,00 ml, 33,9 mmol) y yoduro de sodio (15,0 g, 100 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió trimetilclorosilano (8,80 ml, 102 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta

temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (40 ml), y se extrajo la mezcla con diclorometano (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (40 ml) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 6/1) para dar un aceite de color amarillo (2,2 g, 50%).

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,82 (s, 1H).

10 Etapa 2: 7-(2,6-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 12,8 mmol), 2,6-difluorofenol (2,20 g, 16,9 mmol), yoduro cuproso (1,00 g, 5,25 mmol), *N,N*-dimetilglicina (900 mg, 8,73 mmol), carbonato de cesio (10,5 g, 32,2 mmol) y dimetilsulfóxido (100 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 35 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa para dar un sólido de color blanco (440 mg, 9,50%).

20 EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,9 (M+1).

25 Etapa 3: ácido 2-(7-(2,6-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una disolución de 7-(2,6-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (440 mg, 1,22 mmol) y glicinato de sodio (240 mg, 2,47 mmol) en monometil éter de etilenglicol (50 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se disolvió en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó para dar un sólido de color blanco (330 mg, 67,02%).

30 EM (ESI, ion pos.) m/z : 404,8 (M+1);

35 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,46 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

40 Ejemplo 17: ácido 2-(7-(3,4-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



45 Etapa 1: 7-(3,4-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 3,4-difluorofenol (0,542 g, 4,17 mmol), yoduro cuproso (0,123 g, 0,646 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,544 g, 47,0%).

50 EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,8 (M+1).

55 Etapa 2: ácido 2-(7-(3,4-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

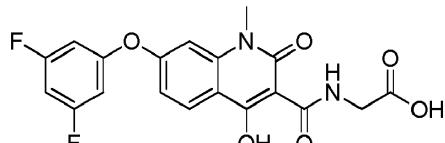
Se sometió a reflujo una disolución de 7-(3,4-difluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,544 g, 1,51 mmol) y glicinato de sodio (0,294 g, 3,03 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se recristalizó a partir de (acetato de etilo/éter de petróleo (v/v) = 1/3)

para dar un sólido de color blanco (0,110 g, 18,1%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 404,8 (M+1);

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 19,3, 9,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H).

Ejemplo 18: ácido 2-(7-(3,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



10 Etapa 1: 7-(3,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 3,5-difluorofenol (271 mg, 2,08 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,32 mmol), *N,N*-dimetilglicina (50 mg, 0,485 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,00 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml \times 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar un sólido de color blanco (350 mg, 60,45%).

25 EM (ESI, ion pos.) m/z : 361,9(M+1).

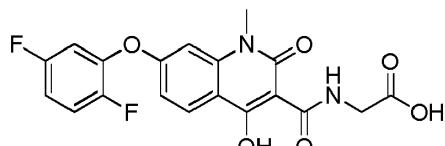
Etapa 2: ácido 2-(7-(3,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

30 Se sometió a reflujo una disolución de 7-(3,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (350 mg, 0,969 mmol) y glicinato de sodio (200 mg, 2,06 mmol) en monometil éter de etilenglicol (30 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (30 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color blanco (172 mg, 43,9%).

35 EM (ESI, ion pos.) m/z : 404,8 (M+1);

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (tt, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 19: ácido 2-(7-(2,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



45 Etapa 1: 7-(2,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de tres bocas se le añadieron 2,5-difluorofenol (1,25 g, 9,61 mmol), 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,20 g, 1,94 mmol), yoduro cuproso (0,245 g, 1,29 mmol), carbonato de cesio (5,22 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (40 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3. A la mezcla se le añadió agua (60 ml), y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml \times 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (500 mg, 21,6%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 362,1 (M+1).

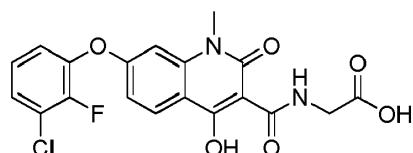
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 5 A una disolución de 7-(2,5-difluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,38 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,268 g, 2,76 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3. Se filtró la mezcla resultante, y se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (200 mg, 40,0%).
- 10

EM (ESI, ion neg.) *m/z*: 403,15 (M-1);

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,47 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, *J* = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

Ejemplo 20: ácido 2-(7-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



- 20 Etapa 1: 7-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), 3-cloro-2-fluorofenol (1,50 g, 10,2 mmol), yoduro cuproso (490 mg, 2,57 mmol), *N,N*-dimetilglicina (400 mg, 3,88 mmol), carbonato de cesio (5,2 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (50 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna para dar un sólido de color blanco (550 mg, 22,7%).

35 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 378,1 (M+1).

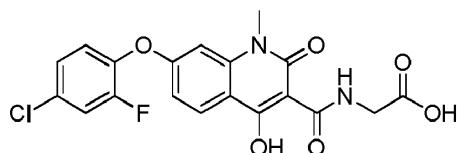
Etapa 2: ácido 2-(7-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una disolución de 7-(3-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (550 mg, 1,46 mmol) y glicinato de sodio (290 mg, 2,99 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se disolvió en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó para dar un sólido de color blanco (350 mg, 57,1%).

45 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 420,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 10,47 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,94 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

50 Ejemplo 21: ácido 2-(7-(4-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(4-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

55 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 4-cloro-2-fluorofenol (353 mg, 2,41 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,32 mmol), *N,N*-dimetilglicina

(67 mg, 0,65 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo claro (130 mg, 21,5%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 378,1 (M+1).

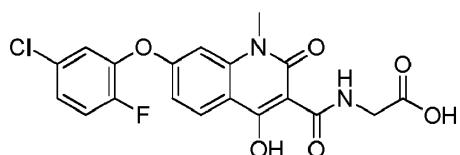
Etapa 2: ácido 2-(7-(4-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a refljo una mezcla de 7-(4-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (132 mg, 0,349 mmol) y glicinato de sodio (102 mg, 1,05 mmol) en monometil éter de etilenglicol (25 ml) durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (40 mg, 27,2%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 421,2 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,90 (s, 1H), 10,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 22: ácido 2-(7-(5-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(5-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,4 mmol), 5-cloro-2-fluorofenol (1,00 ml, 9,61 mmol), *N,N*-dimetilglicina (200 mg, 1,94 mmol), yoduro cuproso (250 mg, 1,31 mmol), carbonato de cesio (5,20 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (100 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua (50 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un sólido de color blanco (400 mg, 17,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 378,1 (M+1).

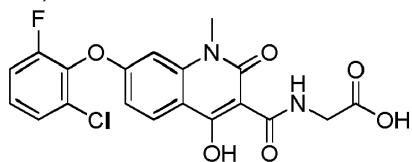
Etapa 2: ácido 2-(7-(5-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a refljo una mezcla de 7-(5-cloro-2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,06 mmol) y glicinato de sodio (210 mg, 2,16 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se disolvió en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó para dar un sólido de color blanco (290 mg, 65,1%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 420,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,96 (s, 1H), 10,47 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 23: ácido 2-(7-(2-cloro-6-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(2-cloro-6-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 5 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 12,8 mmol), 2-cloro-6-fluorofenol (2,50 g, 17,1 mmol), yoduro cuproso (1,00 g, 5,25 mmol), *N,N*-dimetilglicina (900 mg, 8,73 mmol), carbonato de cesio (10,5 g, 32,2 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150°C durante 35 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y a la mezcla se le añadió agua (60 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa para dar un sólido de color blanco (100 mg, 2,07%).
- 10
- 15 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 378,1 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(7-(2-cloro-6-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 20 Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2-cloro-6-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,26 mmol) y glicinato de sodio (50 mg, 0,51 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se disolvió en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó para dar un sólido de color blanco (60 mg, 53,9%).
- 25
- 30 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 420,8 (M+1);
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 10,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,41 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 24: ácido 2-(7-(2-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(2-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 35 A un matraz de tres bocas se le añadieron 2-cloro-3-fluorofenol (1,41 g, 9,62 mmol), 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), *N,N*-dimetilglicina (400 mg, 3,88 mmol), yoduro cuproso (490 mg, 2,57 mmol), carbonato de cesio (5,22 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color rojo (240 mg, 10,0%).

Etapa 2: ácido 2-(7-(2-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

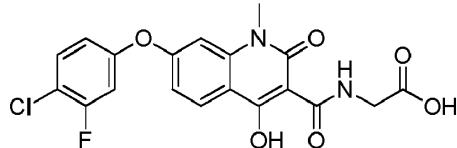
- 50 A una disolución de 7-(2-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (240 mg, 0,635 mmol) en monometil éter de etilenglicol (25 ml) se le añadió glicinato de sodio (320 mg, 3,30 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color rosa (250,6 mg, 93,8%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 420,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,46 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

5

Ejemplo 25: ácido 2-(7-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



10 Etapa 1: 7-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 4-cloro-3-fluorofenol (305 mg, 2,08 mmol), N,N-dimetilglicina (50 mg, 0,485 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,320 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 3,99 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar un sólido de color blanco (400 mg, 66,2%).

20

EM (ESI, ion pos.) m/z: 378,1 (M+1).

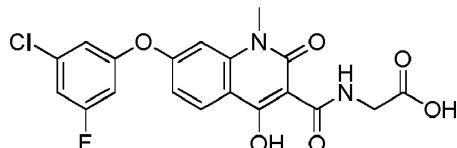
Etapa 2: ácido 2-(7-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

25 A una disolución de 7-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,06 mmol) en monometil éter de etilenglicol (30 ml) se le añadió glicinato de sodio (200 mg, 2,06 mmol). Se sometió a refljo la mezcla durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (30 ml), y se lavó la fase acuosa con EtOAc (50 ml × 2), luego se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante y se lavó la torta de filtración con agua, 30 luego se secó en un horno para dar un sólido de color blanco (15 mg, 3,37%).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 420,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,93 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 21,6, 8,5 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

Ejemplo 26: ácido 2-(7-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



40

Etapa 1: 7-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,80 g, 5,77 mmol), carbonato de cesio (3,80 g, 12,0 mmol), yoduro cuproso (440 mg, 2,30 mmol), N,N-dimetilglicina (360 mg, 3,50 mmol), 3-cloro-5-fluorofenol (850 mg, 5,80 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 38 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico (2 M) hasta pH 5, y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml × 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar un aceite de color rojo (650 mg, 29,8%).

EM (ESI, ion pos.) m/z: 378,2 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(7-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

55

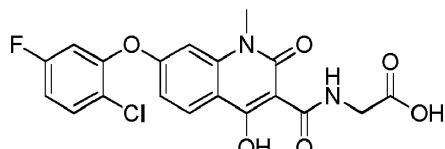
A un matraz de una boca se le añadieron 7-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,397 mmol), glicinato de sodio (192 mg, 1,98 mmol) y monometil éter de etilenglicol

(10 ml). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró mediante succión. Se disolvió la torta de filtración en agua (30 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (2 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante, y se secó la torta de filtración a vacío para dar un sólido de color pálido (95 mg, 56,9%).

5 EM (ESI, ion neg.) m/z : 419,10 (M-1);

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

10 Ejemplo 27: ácido 2-(7-(2-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



15 Etapa 1: 7-(2-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), 2-cloro-5-fluorofenol (1,41 g, 9,61 mmol), yoduro cuproso (0,245 g, 1,29 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,20 g, 1,94 mmol), carbonato de cesio (5,22 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (40 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 30 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml \times 2) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (190 mg, 7,85%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 362,1(M+1).

30 Etapa 2: ácido 2-(7-(2-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2-cloro-5-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,190 g, 0,503 mmol) y glicinato de sodio (0,100 g, 1,03 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente, y luego se añadió agua (20 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró.

35 Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (200 mg, 40,0%).

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 12,6, 3,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 28: ácido 2-(7-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



45 Etapa 1: 7-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 2-cloro-4-fluorofenol (0,60 ml, 5,50 mmol), yoduro cuproso (130 mg, 0,683 mmol), *N,N*-dimetilglicina (100 mg, 0,970 mmol), carbonato de cesio (2,60 g, 7,98 mmol) y dimetilsulfóxido (100 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml \times 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un sólido de color blanco (730 mg, 60,3%).

EM (ESI, pos. ion) m/z : 377,8 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(7-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 5 Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (730 mg, 1,93 mmol) y glicinato de sodio (380 mg, 3,92 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se disolvió en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó para dar un sólido de color blanco (325 mg, 39,97%).

10 EM (ESI, ion pos.) m/z : 420,8 (M+1);

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,91 (s, 1H), 10,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 29: ácido 2-(7-(3-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



- 20 Etapa 1: 7-(3-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo
- 25 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 3-cloro-4-fluorofenol (353 mg, 2,41 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,320 mmol), N,N-dimetilglicina (67 mg, 0,650 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (40 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo claro (320 mg, 52,87%).

35 EM (ESI, ion pos.) m/z : 378,1 (M+1).

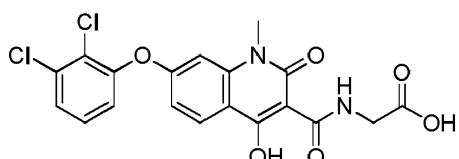
Etapa 2: ácido 2-(7-(3-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 40 Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(3-cloro-4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (320 mg, 0,847 mmol) y glicinato de sodio (250 mg, 2,58 mmol) en monometil éter de etilenglicol (25 ml) durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (10 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (94,5 mg, 26,5%).

45 EM (ESI, ion pos.) m/z : 421,1 (M+1);

50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,90 (s, 1H), 10,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 30: ácido 2-(7-(2,3-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



- 55 Etapa 1: 7-(2,3-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-

carboxilato de metilo (2,00 g, 6,40 mmol), carbonato de cesio (4,20 g, 13,0 mmol), yoduro cuproso (0,49 g, 2,60 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,40 g, 3,90 mmol), 2,3-diclorofenol (1,60 g, 9,80 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Se agitó la mezcla a 140°C durante 28 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguío con agua (30 ml). Se acidificó la mezcla resultante con ácido clorhídrico (2 M) hasta pH 5, y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml × 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color rosa (600 mg, 23,8%).

10 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 394,10 (M+1).

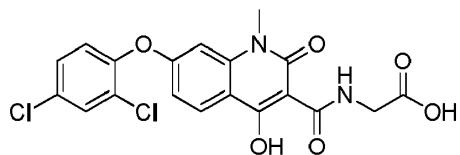
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,3-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A un matraz de una boca se le añadieron 7-(2,3-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 1,52 mmol), glicinato de sodio (0,44 g, 4,5 mmol) y monometil éter de etilenglicol (15 ml). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró mediante succión. Se disolvió la torta de filtración en agua y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante, y se secó la torta de filtración a vacío para dar un sólido de color rosa (410 mg, 61,6%).

20 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 436,70 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

25 Ejemplo 31: ácido 2-(7-(2,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



30 Etapa 1: 7-(2,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 2,4-difluorofenol (353 mg, 2,17 mmol), yoduro cuproso (61 mg, 0,320 mmol), *N,N*-dimetilglicina (67 mg, 0,650 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,00 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (30 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color amarillo claro (150 mg, 23,8%).

40 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 394,1 (M+1).

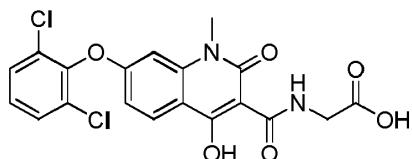
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

45 A una disolución de 7-(2,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (78 mg, 0,198 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (100 mg, 1,03 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 3. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (15 ml × 3), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo claro (35 mg, 40,5%).

50 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 437,1 (M+1);

55 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,92 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 83,7 Hz, 2H), 7,62 - 7,08 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 32: ácido 2-(7-(2,6-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(2,6-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 5 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 16,0 mmol), 2,6-diclorofenol (3,50 g, 21,5 mmol), yoduro cuproso (1,30 g, 6,83 mmol), *N,N*-dimetilglicina (1,10 g, 10,7 mmol), carbonato de cesio (13,5 g, 41,4 mmol) y dimetilsulfóxido (200 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (100 ml × 2) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente, y se purificó el residuo mediante chromatografía preparativa para dar un sólido de color blanco (73 mg, 1,16%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 393,8 (M+1).

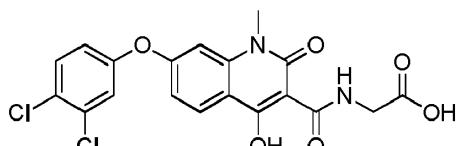
Etapa 2: ácido 2-(7-(2,6-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-(2,6-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (73 mg, 0,185 mmol) y glicinato de sodio (40 mg, 0,412 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó para dar un sólido de color amarillo (30 mg, 37,05%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 437,2 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 33: ácido 2-(7-(3,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(3,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 35 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,60 mmol), 3,4-diclorofenol (0,340 g, 2,09 mmol), yoduro cuproso (0,061 g, 0,32 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,050 g, 0,48 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 3,99 mmol) y dimetilsulfóxido (10 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante chromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (262 mg, 41,5%).

45 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 394,2 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(7-(3,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

50 Se sometió a reflujo la mezcla de 7-(3,4-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,262 g, 0,665 mmol) y glicinato de sodio (0,130 g, 1,34 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se disolvió la torta de filtración en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó, luego se recristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (250 mg, 86,0%).

55 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 437,2 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

Ejemplo 34: ácido 2-(7-(3,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

5



Etapa 1: 7-(3,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 10 A un matraz de tres bocas se le añadieron 3,5-diclorofenol (800 mg, 4,91 mmol), 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), N,N-dimetilglicina (100 mg, 0,970 mmol), yoduro cuproso (130 mg, 0,683 mmol), carbonato de cesio (2,60 g, 7,98 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 3. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (30 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4/1) para dar un sólido de color blanco (166 mg, 13,1%).
- 15

20 EM (ESI, ion pos.) m/z: 393,8 (M+1).

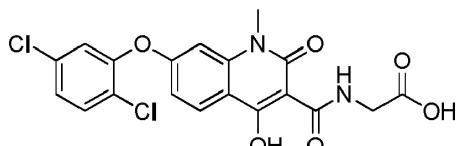
Etapa 2: ácido 2-(7-(3,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 25 A una disolución de 7-(3,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (166 mg, 0,421 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (80 mg, 0,824 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color blanco (100 mg, 54,3%).
- 30

EM (ESI, ion pos.) m/z: 437,1 (M+1);

- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,93 (s, 1H), 10,47 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 35: ácido 2-(7-(2,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



40

Etapa 1: 7-(2,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- A un matraz de tres bocas se le añadieron 2,5-diclorofenol (1,60 g, 9,80 mmol), 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 6,41 mmol), N,N-dimetilglicina (270 mg, 2,62 mmol), yoduro cuproso (245 mg, 1,29 mmol), carbonato de cesio (5,30 g, 16,0 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 36 h. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 3. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (30 ml × 3) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color rojo (700 mg, 27,7%).
- 45
- 50

EM (ESI, ion pos.) m/z: 394,1 (M+1).

- 55 Etapa 2: ácido 2-(7-(2,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A una disolución de 7-(2,5-diclorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (240 mg,

0,609 mmol) en monometil éter de etilenglicol (25 ml) se le añadió glicinato de sodio (300 mg, 3,09 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (15 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con salmuera saturada (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color amarillo claro (130 mg, 48,8%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 436,7 (M+1);

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,93 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 36: ácido 2-(4-hidroxi-7-(4-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



15 Etapa 1: 4-hidroxi-7-(4-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo
A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), yoduro cuproso (61,0 mg, 0,320 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (101 µl, 0,640 mmol), 4-metoxifenol (0,298 g, 2,40 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,00 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 130°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguíó con agua (40 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar un sólido de color blanco (275 mg, 48,3%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 355,9 (M+1).

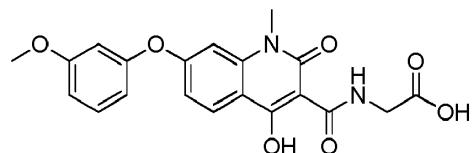
30 Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-7-(4-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A una disolución de 4-hidroxi-7-(4-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (275 mg, 0,774 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,150 g, 1,55 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (20 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante y se lavó la torta de filtración con agua, luego se secó en un horno para dar un sólido de color blanco (220 mg, 71,3%).

40 EM (ESI, ion neg.) *m/z*: 397,05 (M-1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, *J* = 17,4, 5,5 Hz, 3H), 6,82 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

45 Ejemplo 37: ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



50 Etapa 1: 4-hidroxi-7-(3-metoxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo
A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), 3-metoxifenol (300 mg, 2,42 mmol), carbonato de cesio (1,31 g, 4,00 mmol), yoduro cuproso (62,0 mg, 0,326 mmol), *N,N*-dimetilglicina (70 mg, 0,679 mmol) y dimetilsulfóxido (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el

disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/1) para dar un sólido de color rojo (341 mg, 59,9%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 355,9 (M+1).

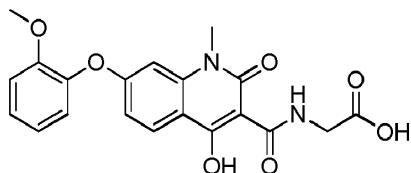
5 Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A una disolución de 4-hidroxi-7-(3-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (341 mg, 0,960 mmol) en monometil éter de etilenglicol (30 ml) se le añadió glicinato de sodio (200 mg, 2,061 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (25 ml), y se lavó la mezcla con acetato de etilo (15 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido de color amarillo (370 mg, 96,8%).

10 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 399,2 (M+1);

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,88 (s, 1H), 10,46 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94 - 6,80 (m, 2H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 38: ácido 2-(4-hidroxi-7-(2-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



25 Etapa 1: 4-hidroxi-7-(2-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo de dos bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), guaiacol (0,298 g, 2,40 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,00 mmol), yoduro cuproso (61,0 mg, 0,320 mmol), *trans*-*N,N*-dimetil-1,2-ciclopentanodiamina (28 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-dimetilglicina (15 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 130°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 3, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml × 2) y salmuera saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2/1) para dar un sólido de color amarillo (150 mg, 26,4%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 356,25 (M+1).

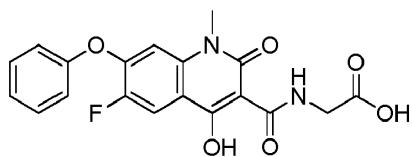
40 Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-7-(2-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A una disolución de 4-hidroxi-7-(2-metoxifenoxy)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,422 mmol) en monometil éter de etilenglicol (10 ml) se le añadió glicinato de sodio (81,0 mg, 0,835 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 3 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (25 ml), y se lavó la mezcla con acetato de etilo (15 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (25 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color beis (25,0 mg, 14,9%).

50 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 398,85 (M+1);

55 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,48 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 39: ácido 2-(6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico

- 5 Se disolvieron 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (6,20 g, 25,0 mmol) e hidróxido de sodio (5,00 g, 125 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/metanolagua (100 ml, v/v/v = 1/1/1). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (50 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (5,75 g, 98,3%).
- 10 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 234,1 (M+1).

Etapa 2: 7-bromo-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

- 15 A una disolución de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (2,70 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió trifosgeno (2,00 g, 6,74 mmol). Se sometió a refluxo la mezcla durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y a la mezcla se le añadió agua (10 ml), luego hubo un sólido que precipitó. Se filtró la mezcla, y se secó la torta de filtración en un horno para dar un sólido de color blanco (2,90 g, 97,0%).
- 20 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 259,8 (M+1).

Etapa 3: 7-bromo-6-fluoro-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

- 25 A un matraz de dos bocas se le añadieron hidruro de sodio (600 mg, 15,0 mmol), *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y 7-bromo-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2,90 g, 11,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió yodometano (0,80 ml, 13,0 mmol). Luego se agitó la mezcla resultante durante 18 h a t.a. A la mezcla se le añadió agua (50 ml), y hubo un sólido que precipitó, luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua (20 ml) y metil *terc*-butil éter (10 ml) sucesivamente, luego se secó a vacío para dar un sólido de color blanco (2,00 g, 65,0%).
- 30 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 273,8 (M+1).

Etapa 4: 7-bromo-6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 35 A una disolución de 7-bromo-6-fluoro-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (1,57 g, 4,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron malonato de dimetilo (1,30 ml, 11,4 mmol) y una disolución de *terc*-butóxido de sodio (1,15 g, 11,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla a 95°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (2 M) hasta pH 4, luego se añadió agua (20 ml). Luego hubo un sólido que precipitó, y se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó para dar un sólido de color amarillo claro (1,57 g, 84,1%).
- 40 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 329,8 (M+1).

Etapa 5: 6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxy-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

- 45 A un matraz de dos bocas se le añadieron 7-bromo-6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,57 g, 4,76 mmol), fenol (0,60 ml, 6,80 mmol), yoduro cuproso (190 mg, 0,99 mmol), *N,N*-dimetilglicina (200 mg, 1,94 mmol), carbonato de cesio (3,88 g, 11,9 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (50 ml × 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa para dar un sólido de color blanco (124 mg, 7,59%).
- 55 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 344,2 (M+1).

Etapa 6: ácido 2-(6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxy-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

- 60 Se sometió a refluxo una mezcla de 6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenoxy-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (124 mg, 0,361 mmol) y glicinato de sodio (70 mg, 0,721 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se disolvió la torta de filtración en agua (20 ml), y se acidificó

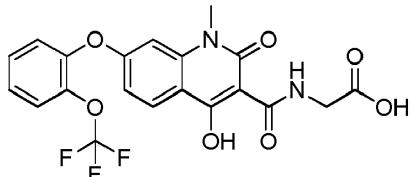
la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó para dar un sólido de color blanco (75 mg, 53,8%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 387,2 (M+1);

⁵ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H).

Ejemplo 40: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trifluorometoxi)fenoxy)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

10



Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trifluorometoxi)fenoxy)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

15 A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,03 g, 3,30 mmol), 2-(trifluorometoxi)fenol (0,92 g, 5,16 mmol), carbonato de cesio (2,10 g, 6,45 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,13 g, 1,26 mmol), yoduro cuproso (0,125 g, 0,656 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (50 ml). Se concentraron los filtrados recogidos a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3/1) para dar un sólido de color amarillo (0,95 g, 70,0%).

20 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 410,2 (M+1).

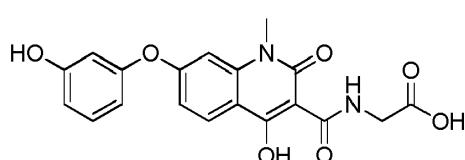
25 Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trifluorometoxi)fenoxy)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

30 A una disolución de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trifluorometoxi)fenoxy)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,95 g, 2,30 mmol) en metil *terc*-butil éter (50 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,51 g, 5,3 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 5 h. Se filtró la mezcla mientras estaba caliente, y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (50 ml). Se disolvió la torta de filtración en agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente y dar un sólido de color blanco (0,56 g, 53,0%).

35 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 453,2 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,95 (s, 1H), 10,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (td, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

40 Ejemplo 41: ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-hidroxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 4-hidroxi-7-(3-hidroxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

45 A una mezcla de 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,02 g, 3,27 mmol), resorcinal (1,07 g, 9,72 mmol), carbonato de cesio (2,12 g, 6,51 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,135 g, 1,30 mmol) y yoduro cuproso (0,12 g, 0,63 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (50 ml) con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 20 h. Se filtró la mezcla, y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (50 ml). Se concentraron los filtrados combinados mediante un instrumento de vaporización rotatoria. Se purificó el residuo mediante cromatografía eluida con diclorometano/metanol ((v/v) = 20/1) para dar un sólido de color amarillo (0,91 g, 82,0%).

55 EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 341,9 (M+1).

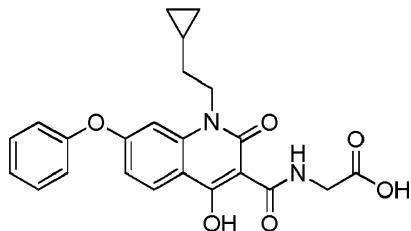
Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-hidroxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A una disolución de 4-hidroxi-7-(3-hidroxifenoxi)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,91 g, 2,70 mmol) en metil *terc*-butil éter (50 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,578 g, 5,96 mmol). Se agitó la mezcla a 130°C durante 5 h. Luego se filtró la mezcla resultante mientras estaba caliente. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (10 ml) y se secó para dar un sólido de color blanco (0,23 g, 22,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 384,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,89 (s, 1H), 10,47 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 42: ácido 2-(1-(ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 7-bromo-1-(2-ciclopropiletíl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona

A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (2,00 g, 8,26 mmol), 2-ciclopropiletanol (0,870 g, 10,1 mmol), trifenilfosfina (3,25 g, 12,4 mmol) y tetrahidrofurano (60 ml), se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,50 ml, 12,7 mmol). Despues de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/diclorometano (v/v) = 10/1) para dar un sólido de color blanco (2,54 g, 99,11%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 310,2 (M+1).

Etapa 2: 7-bromo-1-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A una disolución de malonato de dimetilo (2,38 g, 18,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió *terc*-butóxido de sodio (1,73 g, 18,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min, luego se añadió la mezcla a una disolución de 7-bromo-1-(2-ciclopropiletíl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (2,79 g, 9,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió agua (100 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (60 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml × 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc) para dar un sólido de color blanco (1,78 g, 54,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 366,2 (M+1).

Etapa 3: 1-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-1-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,78 g, 4,86 mmol), fenol (0,731 g, 7,77 mmol), carbonato de cesio (3,17 g, 9,72 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,200 g, 1,94 mmol), yoduro cuproso (0,185 g, 0,971 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml). Se agitó la mezcla a 140°C durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (1,21 g, 76,5%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 380,4 (M+1).

Etapa 4: ácido 2-(1-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

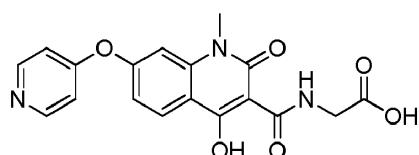
A una disolución de 1-(2-ciclopropiletíl)-4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,21 g, 3,19 mmol) en monometil éter de etilenglicol (20 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,495 g, 5,10 mmol). Se sometió a refljo la mezcla durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en agua (20 ml), y se lavó la mezcla con etil éter (10 ml × 2), luego se acidificó con

ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4. Se filtró la mezcla resultante y se lavó la torta de filtración con agua, luego se secó en un horno para dar un sólido de color blanco (0,550 g, 40,8%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 423,2 (M+1);

⁵ ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,25 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,58 (dd, J = 14,9, 7,2 Hz, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 1H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,07 - 0,00 (m, J = 5,0 Hz, 2H).

¹⁰ Ejemplo 43: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piridin-4-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piridin-4-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

¹⁵ A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,2 mmol), piridin-4-ol (0,432 g, 4,54 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,088 g, 0,85 mmol), yoduro cuproso (0,082 g, 0,43 mmol), carbonato de cesio (2,50 g, 7,67 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada (40 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 6. Se filtró la mezcla resultante, y se secó la torta de filtración para dar un sólido de color blanco (1,05 g, 100%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 327,3 (M+1).

²⁵ Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piridin-4-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

³⁰ A una disolución de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piridin-4-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,26 g, 3,86 mmol) en monometil éter de etilenglicol (50 ml) se le añadió glicinato de sodio (0,749 g, 7,72 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se disolvió la torta de filtración en agua (30 ml), y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 6, luego se filtró la mezcla resultante. Se secó la torta de filtración a vacío para dar un sólido de color blanco (0,620 g, 43,5%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 370,1 (M+1);

³⁵ ^1H RMN (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 7,70 (d, J = 41,5 Hz, 3H), 6,81 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 44: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(pirimidin-5-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



⁴⁰ Etapa 1: 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(pirimidin-5-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de tres bocas se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), sal de ácido acético de pirimidin-5-ol (0,800 g, 5,12 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,091 g, 0,88 mmol), yoduro cuproso (0,092 g, 0,48 mmol), carbonato de cesio (2,50 g, 7,67 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada (40 ml). Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 6. Se filtró la mezcla resultante, y se secó la torta de filtración para dar un sólido de color blanco (0,420 g, 40,1%).

⁵⁰ EM (ESI, ion pos.) m/z : 328,3 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(pirimidin-5-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

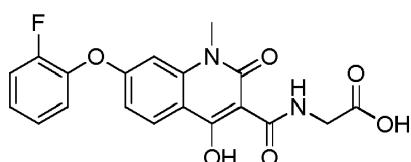
A un matraz de tres bocas se le añadieron 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(pirimidin-5-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,420 g, 1,28 mmol), glicinato de sodio (0,250 g, 2,58 mmol) y monometil éter de etilenglicol (15 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con acetato de etilo y se secó en un horno, luego se disolvió en agua (30 ml). Se acidificó la mezcla con ácido

clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 4, luego se filtró la mezcla resultante. Se lavó la torta de filtración con agua y se secó en un horno para dar un sólido de color blanco (0,050 g, 11,0%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 371,3 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H).

Ejemplo 45: ácido 2-(7-(2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 2-fluorofenol (0,467 g, 4,17 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), yoduro cuproso (0,123 g, 0,646 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml \times 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,640 g, 58,2%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 343,9 (M+1).

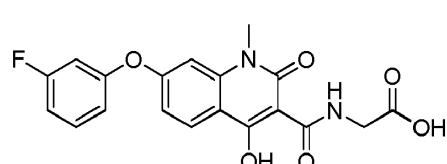
Etapa 2: ácido 2-(7-(2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-(2-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,46 mmol), glicinato de sodio (0,282 g, 2,91 mmol) y monometil éter de etilenglicol (50 ml) sucesivamente. Se sometió a refluxo la mezcla durante 1 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (80 ml). Se lavó la mezcla con acetato de etilo (20 ml \times 3), y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se secó la torta de filtración a vacío, que se recristalizó a partir de PE/EtOAc ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,550 g, 97,8%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 386,9 (M+1);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 46: ácido 2-(7-(3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético



Etapa 1: 7-(3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 3-fluorofenol (0,467 g, 4,17 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), yoduro cuproso (0,123 g, 0,646 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml \times 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,400 g, 36,4%).

EM (ESI, ion pos.) m/z : 344,0 (M+1).

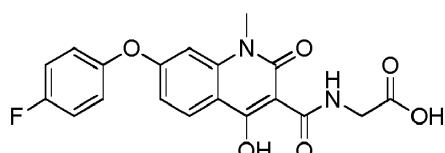
Etapa 2: ácido 2-(7-(3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-(3-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,17 mmol), glicinato de sodio (0,227 g, 2,34 mmol) y monometil éter de etilenglicol (20 ml) sucesivamente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se secó la torta de filtración a vacío, y luego se recristalizó a partir de éter de petróleo/acetato de etilo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,20 g, 40,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 386,9 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 15,6, 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 47: ácido 2-(7-(4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 7-(4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 4-fluorofenol (0,467 g, 4,17 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), yoduro cuproso (0,123 g, 0,646 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml × 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,548 g, 49,8%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 343,9 (M+1).

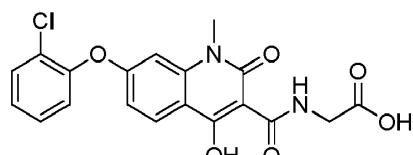
Etapa 2: ácido 2-(7-(4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-(4-fluorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,46 mmol), glicinato de sodio (0,282 g, 2,91 mmol) y monometil éter de etilenglicol (50 ml) sucesivamente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 1 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (80 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se secó la torta de filtración a vacío, luego se recristalizó a partir de éter de petróleo/acetato de etilo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,148 g, 26,3%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 386,9 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, *J* = 11,8, 5,7 Hz, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 48: ácido 2-(7-(2-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

Etapa 1: 7-(2-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,20 mmol), 2-clorofenol (0,536 g, 4,23 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,100 g, 0,970 mmol), yoduro cuproso

(0,123 g, 0,646 mmol), carbonato de cesio (2,61 g, 8,01 mmol) y dimetilsulfóxido (20 ml) sucesivamente con protección de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 140°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml × 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (20 ml × 3) y salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para dar un sólido de color blanco (0,450 g, 39,0%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 359,8 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(7-(2-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 7-(2-clorofenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (0,450 g, 1,25 mmol), glicinato de sodio (0,243 g, 2,50 mmol) y monometil éter de etilenglicol (10 ml) sucesivamente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h con protección de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml × 3). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta pH 3, luego se filtró la mezcla resultante. Se secó la torta de filtración a vacío, luego se recristalizó a partir de éter de petróleo/acetato de etilo ((v/v) = 1/3) para dar un sólido de color blanco (0,250 g, 49,6%).

EM (ESI, ion pos.) *m/z*: 402,8 (M+1);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,46 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplos 49-56

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 49-50 según el procedimiento tal como se describe en el esquema 3 o el ejemplo 1 usando reactivos adecuados.

Se preparó el compuesto del ejemplo 51 según el procedimiento tal como se describe en el esquema 3 o el ejemplo 3 usando reactivos adecuados.

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 52-55 según el procedimiento tal como se describe en el esquema 4 o el ejemplo 7 usando reactivos adecuados.

Se preparó el compuesto del ejemplo 56 según el procedimiento tal como se describe en el esquema 7 o el ejemplo 10 usando reactivos adecuados.

N.º	Compuesto	EM [M-1] ⁻
Ejemplo 49	ácido 2-(7-(4-carbamoiifenoxy)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	410,2
Ejemplo 50	ácido 2-(6-((2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)metil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	405,2
Ejemplo 51	ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(6-oxo-3-feniltetrahidropirimidin-1(2 <i>H</i>)-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	449,2
Ejemplo 52	ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenilsulfonil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	415,2
Ejemplo 53	ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(naftalen-1-ilsulfonil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	465,1
Ejemplo 54	ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-((2-oxoindolin-1-il)sulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	470,2
Ejemplo 55	ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-((2-oxopirrolidin-1-il)sulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	422,2
Ejemplo 56	ácido 2-(5-(2-(benzhidrilamino)-2-oxoetil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamido)acético	498,2
	carboxamido)acético	

Ensayos biológicos

5 Ejemplo A: ensayos de las actividades de los compuestos de la invención en la inducción de la producción de eritropoyetina (EPO) *in vitro*

Se evaluaron las actividades de los compuestos de la invención en la inducción de la producción de eritropoyetina (EPO) usando la cepa de células de cáncer de hígado humano Hep3B (ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA). Se cultivaron células Hep3B sembradas en una placa de 96 pocillos con una densidad de $2,5 \times 10^4$ células/pocillo durante la noche en medio de cultivo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) a 37°C en presencia de suero bovino fetal (FBS) al 10%. Al día siguiente, se retiró el líquido sobrenadante del medio de cultivo mediante succión, y al residuo se le añadió DMEM nuevo (que contenía DMSO al 0,5%, FBS al 0,5%) que contenía el compuesto de la invención con varias concentraciones (0,31~160,00 µM) o que contenía el disolvente usado para comparación. Se cultivaron las células a 37°C durante 24 h. Se recogió el líquido sobrenadante y se cuantificó la concentración de EPO del sobrenadante usando el kit de ELISA para EPO humana (Abcam). Se representó la actividad de cada compuesto en la inducción de la producción de eritropoyetina (EPO) mediante la concentración eficaz semimáxima (CE_{50}).

20 Tabla 2: ensayos de las actividades de los compuestos de la invención en la inducción de la producción de eritropoyetina (EPO) *in vitro*

Número de ejemplo	CE_{50} (µM)	Número de ejemplo	CE_{50} (µM)
Ejemplo 1	5,35	Ejemplo 26	13,5
Ejemplo 2	5,00	Ejemplo 27	6,85
Ejemplo 5	4,00	Ejemplo 28	1,51
Ejemplo 7	6,83	Ejemplo 29	10,19
Ejemplo 8	1,63	Ejemplo 30	1,97
Ejemplo 9	2,52	Ejemplo 31	4,15
Ejemplo 11	10,23	Ejemplo 32	3,63
Ejemplo 12	4,24	Ejemplo 33	2,56
Ejemplo 13	7,10	Ejemplo 34	20,2
Ejemplo 14	10,25	Ejemplo 35	2,25
Ejemplo 15	6,92	Ejemplo 36	2,95
Ejemplo 16	8,83	Ejemplo 37	6,26
Ejemplo 17	3,16	Ejemplo 38	8,85
Ejemplo 18	6,28	Ejemplo 39	4,89
Ejemplo 19	2,26	Ejemplo 40	4,06
Ejemplo 20	3,75	Ejemplo 42	3,34
Ejemplo 21	5,75	Ejemplo 43	28,9
Ejemplo 22	4,18	Ejemplo 45	6,02
Ejemplo 23	9,23	Ejemplo 46	3,61
Ejemplo 24	9,53	Ejemplo 47	3,92
Ejemplo 25	10,15	Ejemplo 48	6,60

Conclusión:

25 La tabla 2 muestra que los compuestos de la invención tienen buena actividad en la inducción de la producción de EPO.

Ejemplo B: ensayos farmacocinéticos de los compuestos de la invención

30 Preparación de disoluciones del compuesto de prueba: se preparó la disolución del compuesto de prueba para

administración oral e intravenosa usando DMSO al 5%, Solutol HS 15 al 5% y solución salina normal al 90%.

Se dividieron aleatoriamente ratas SD macho que pesaban 190-250 g en dos grupos, y cada grupo tenía tres ratas; a un grupo se le administró el compuesto de prueba a una dosis de 1,0 mg/kg mediante inyección intravenosa, al otro grupo se le administró el compuesto de prueba a una dosis de 5,0 mg/kg por vía oral. Despues de la administración, se extrajeron muestras de sangre en los puntos de tiempo de 0,0833, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 7,0 y 24 h. Se representó una curva de calibración basándose en las concentraciones de las muestras en un intervalo adecuado, y se determinaron las concentraciones de los compuestos de prueba en muestras de plasma usando un sistema de CL-EM/EM AB SCIEX API4000 en modo MRM. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos según la curva concentración de fármaco - tiempo usando un método no compartimental con el software WinNonLin 6.3.

Tabla 3: parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la invención

N.º	vía de administración	dosificación (mg/kg)	AUC _{último} (h*ng/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{1/2} (h)	T _{máx} (h)	V _{ss} (l/kg)	C ₁ (ml/min/kg)	F (%)
Ejemplo 1	i.v.	1	9340	8910	7,79	0,083	0,234	1,77	81,5
	oral	5	38400	18400	4,2	0,667	N/A	N/A	
Ejemplo 2	i.v.	1	20200	7190	3,74	0,222	0,159	0,833	100,4
	oral	5	101000	13200	3,99	2,17	N/A	N/A	
Ejemplo 13	i.v.	1	13100	8480	0,959	0,083	0,107	1,32	94,6
	oral	5	57000	12300	4,23	1,17	N/A	N/A	
Ejemplo 19	i.v.	1	8260	6080	1,09	0,083	0,164	2,06	98,7
	oral	5	41000	9560	1,4	0,50	N/A	N/A	
Ejemplo 22	i.v.	1	10800	10100	0,959	0,083	0,146	1,56	108,6
	oral	5	58700	10700	2,79	0,833	N/A	N/A	
Ejemplo 28	i.v.	1	6200	4170	0,99	0,083	0,217	2,67	107,8
	oral	5	33300	11700	1,76	0,917	N/A	N/A	
Ejemplo 47	i.v.	1	10200	6400	1,06	0,083	0,144	1,66	90,7
	oral	5	46200	11500	2,64	0,5	N/A	N/A	

Notas: i.v. significa inyección intravenosa; oral significa administración oral; N/A significa "no".

Conclusión:

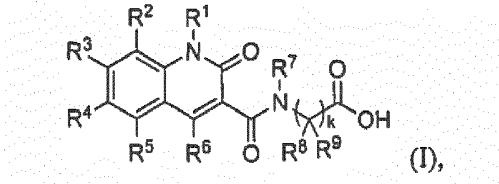
La tabla 3 muestra que los compuestos de la invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas *in vivo*, tales como buena absorción, alto nivel de exposición y alta biodisponibilidad.

La referencia en toda esta memoria descriptiva a "una realización", "algunas realizaciones", "alguna realización", "otro ejemplo", "un ejemplo", "un ejemplo específico" o "algunos ejemplos", significa que un rasgo, una estructura, un material o una característica particular descritos en relación con la realización o el ejemplo se incluye en al menos una realización o un ejemplo de la presente divulgación. Por tanto, las apariciones de expresiones tales como "en algunas realizaciones", "en una realización", "en alguna realización", "en otro ejemplo, "en un ejemplo", "en un ejemplo específico" o "en algunos ejemplos", en diversas partes en toda esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización o al mismo ejemplo de la presente divulgación. Además, los rasgos, las estructuras, los materiales o las características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones o en uno o más ejemplos. Además, los expertos en la técnica pueden integrar y combinar diferentes realizaciones, ejemplos o las características de los mismos siempre que no sean contradictorios entre sí.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



en el que,

10 R¹ es alquilo C₁₋₄, y en el que el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C₃₋₆;

cada uno de R² y R⁵ es independientemente H;

15 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o -L-R¹⁰, con la condición de que R², R³, R⁴ y R⁵ no sean H al mismo tiempo;

20 en el que cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_m-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_n-, -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=X)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q;

25 en el que cada X es independientemente O o S;

cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;

30 en el que cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;

35 en el que cada R¹⁰ es independientemente arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)C(=O)R¹⁷, -S(=O)_nR¹⁸, -S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁵)S(=O)₂R¹⁸, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterocicil C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno de cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterocicil C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico C₂₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉;

40 en el que cada R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterocicil C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, y en el que opcionalmente cada uno de cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclico C₂₋₉, heterocicil C₂₋₉-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, hidroxilo, amino, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, acilo o sulfonilo;

45 en el que cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y en el que el alquilo C₁₋₆ está independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅;

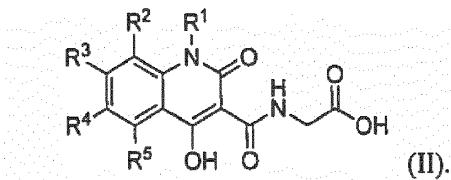
55 en el que cada R⁶ es hidroxilo o mercapto;

60

- R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;
- 5 cada R⁸ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
- k es 1;
- cada m es independientemente 1, 2, 3 ó 4;
- 10 cada n es independientemente 0, 1 ó 2; y
- cada p y q es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 15 cada L es independientemente -(CR¹¹R¹²)_p-O-, -(CR¹¹R¹²)_m-, -(CR¹¹R¹²)_p-S(=O)_n-, -(CR¹¹R¹²)_p-N(R¹³)-o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q;
- 20 en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo o piridilo;
- 25 cada R¹³ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que
- 35 cada L es independientemente -O-, -(CR¹¹R¹²)_m-, -S(=O)_n-, -N(R¹³)- o -(CR¹¹R¹²)_p-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)_q;
- en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₅, y en el que opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₅ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo, tienilo o piridilo;
- 40 cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₄, y en el que el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.
- 45 cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₄, y en el que el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, nitro, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metilsulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo.
- 50 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- cada R¹⁰ es independientemente arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclico C₂₋₇, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, y en el que opcionalmente cada uno de cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, heterociclico C₂₋₇, heterociclico C₂₋₇-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉ y heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, acilo, sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.
- 55 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que
- cada R¹⁰ es independientemente arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅ o heteroarilo C₁₋₉, y en el que opcionalmente cada uno de cicloalquilo C₃₋₆, heterociclico C₂₋₅, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₉ están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, metilsulfonilo,

aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, tienilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



7. Compuesto según la reivindicación 1 ó 6, en el que

cada L es independientemente -O-, -(CR¹¹R¹²)-, -(CR¹¹R¹²)₂-, -S(=O)₂-, -C(=O)N(R¹³)-, -(CR¹¹R¹²)-C(=O)N(R¹³)-, -C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²)- o -(CR¹¹R¹²)-C(=O)N(R¹³)-(CR¹¹R¹²);

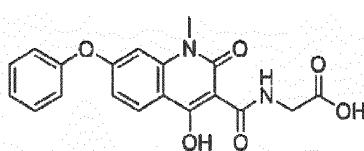
en el que cada R¹¹ y R¹² es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo o piridilo, y en el que opcionalmente cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, fenilo y piridilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo; y

cada R¹³ es independientemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

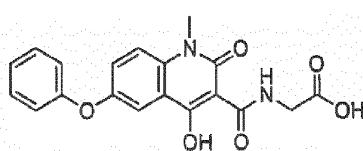
8. Compuesto según la reivindicación 1 ó 6, en el que

cada R¹⁰ es independientemente fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo o benzotienilo, y en el que opcionalmente cada uno de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxiranilo, pirrolidilo, pirazolidilo, oxazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, oxazinanilo, fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo y benzotienilo están independientemente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, hidroxilo, -NH₂, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, acetilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxisulfonilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, oxomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, tienilo o piridilo.

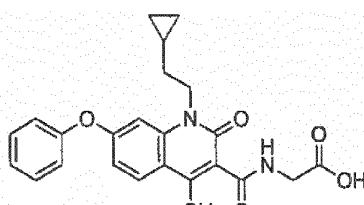
9. Compuesto según la reivindicación 1 ó 6, que tiene una de las siguientes estructuras:



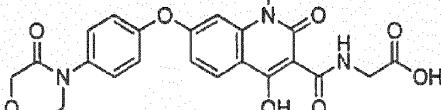
(1),



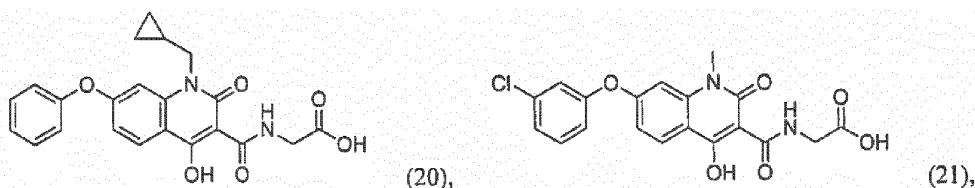
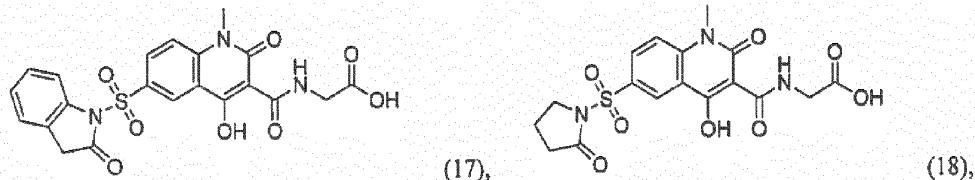
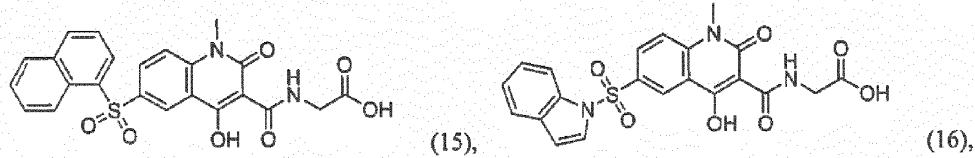
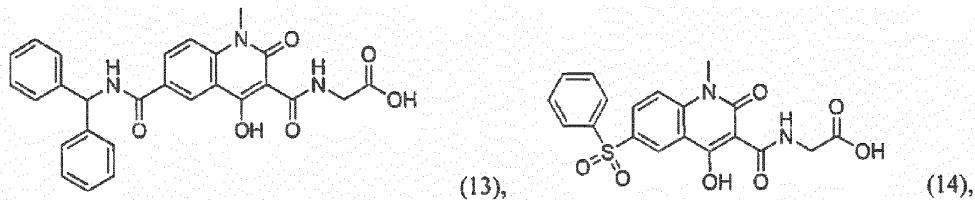
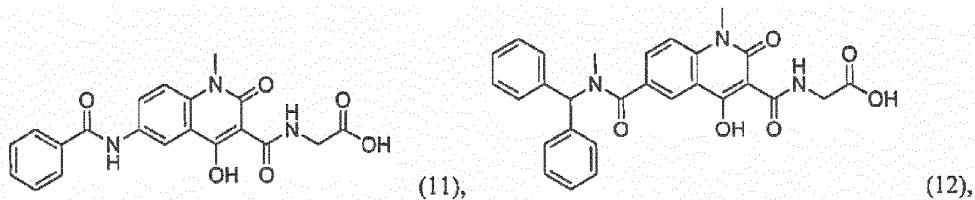
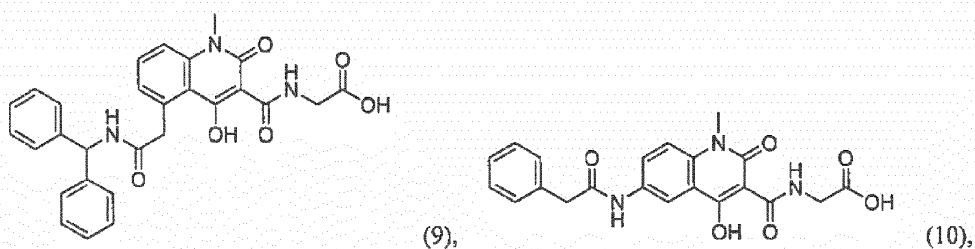
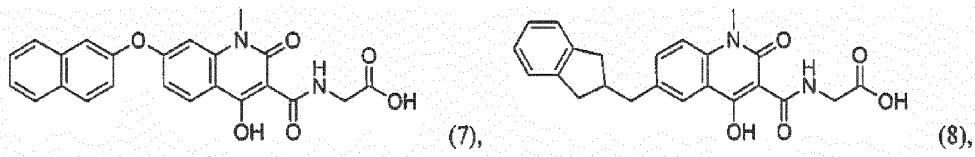
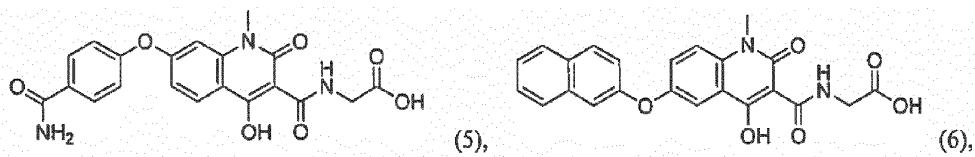
(2),

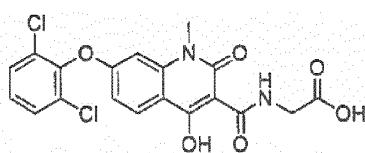


(3),

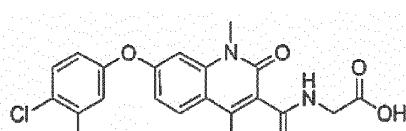


(4),

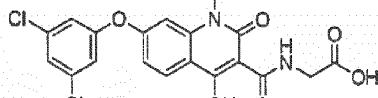




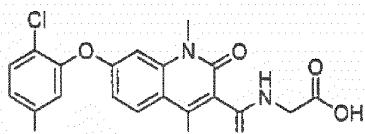
(40),



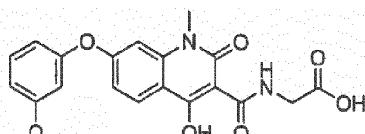
(41),



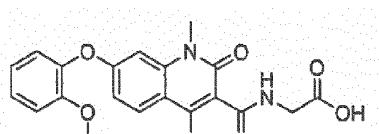
(42),



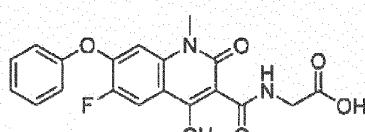
(43),



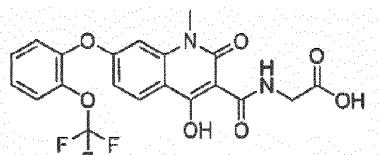
(44),



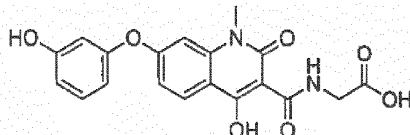
(45),



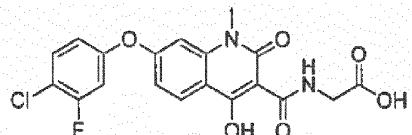
(46),



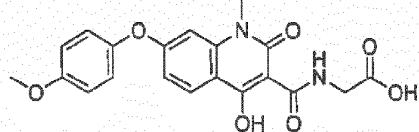
(47),



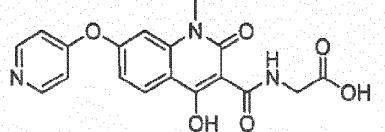
(48),



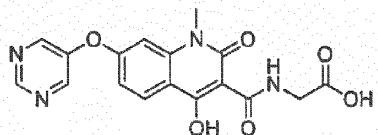
(49),



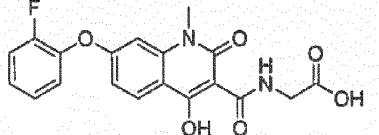
(50),



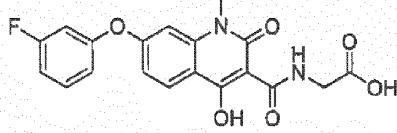
(51),



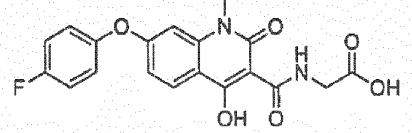
(52),



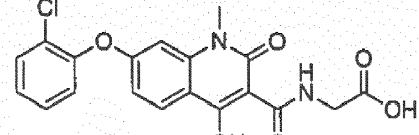
(53),



(54),



(55),



(56).

10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está relacionada con factor inducible por hipoxia y/o eritropoyetina.
- 10 13. Compuesto o composición según la reivindicación 12, para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o la atenuación de una enfermedad en un paciente en el que la enfermedad está mediada al menos en parte por prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia.
- 15 14. Compuesto o composición según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es anemia, isquemia, una enfermedad vascular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, un trastorno metabólico o cicatrización de heridas.