



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 549**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 215/233 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06844355 .5**

96 Fecha de presentación : **13.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1954274**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Quinolonas sustituidas y métodos de uso.**

30 Prioridad: **10.11.2005 US 735692 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.03.2011

73 Titular/es: **CHEMOCENTRYX, Inc.**
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Melikian, Anita;**
Wright, John Jessen;
Krasinski, Antoni;
Hu, Cheng y
Novack, Aaron

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

QUINOLONAS SUSTITUIDAS Y MÉTODOS DE USO

DESCRIPCION

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y compuestos nuevos que inhiben la unión de la quimiocina SDF-1 (también conocida como la quimiocina CXCL12) o I-TAC (también conocida como CXCL11) al receptor de quimiocinas CCXCKR2. Estos compuestos son útiles en la prevención de la proliferación de células tumorales, formación de
10 tumores, metástasis, enfermedades inflamatorias, tratamiento de la infectividad del VIH y tratamiento de la diferenciación de células madre y trastornos de movilización (véase también, los documentos pendientes junto con la presente USSN 10/912.638 y 11/050.345).

Las quimiocinas son una superfamilia de proteínas pequeñas de tipo
15 citocina que inducen la reorganización citoesquelítica, adhesión firme a células endoteliales y migración direccional y también pueden afectar a la activación y proliferación celular. Las quimiocinas actúan de un modo coordinado con proteínas de superficie celular para dirigir la localización específica de varios subconjuntos de células en sitios anatómicos específicos.

20 Los esfuerzos de búsqueda anteriores por varios grupos han indicado un papel del receptor de quimiocinas CXCR4 en la metástasis y crecimiento tumoral. Muller, *et al.*, "Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis," *Nature*, 410: 50-56 (2001) demostraron que las células de tumor de mama usan mecanismos mediados por quimiocinas, tales como los que
25 regulan el tráfico de leucocitos, durante el proceso de metástasis. Las células tumorales expresan un patrón distinto, no aleatorio de receptores de quimiocinas funcionalmente activos. La señalización a través de CXCR4 media la polimerización de actina y la formación de pseudópodos en células de cáncer de mama e inducen respuestas quimiotácticas e invasivas. Adicionalmente, los
30 órganos que representan los sitios principales de metástasis de cáncer de mama (tales como los nódulos linfáticos, médula ósea y pulmones) son las fuentes más abundantes de ligandos para el receptor CXCR4.

Usando ratones inmunodeficientes, Muller y colaboradores tuvieron éxito en la reducción de la metástasis de células de cáncer de mama humanas
35 inyectadas, tratando ratones con un anticuerpo que se sabe que se une a

CXCR4. Sus hallazgos sugieren que la metástasis de cáncer de mama se podría reducir tratando a un paciente con un antagonista de CXCR4.

Bertolini, *et al.*, "CXCR4 Neutralization, a Novel Therapeutic Approach for Non-Hodgkin's Lymphoma," *Cancer Research*, 62: 3106-3112 (2002) demostraron una reducción del volumen tumoral así como supervivencia prolongada de ratones inmunodeficientes a los que se les había inyectado células de linfoma humano tratados con anticuerpos anti-CXCR4. Los investigadores interpretaron que sus hallazgos significaban que el volumen tumoral se podría reducir tratando a un paciente con un antagonista de CXCR4.

Estudios más recientes sugieren que otro receptor de quimiocinas, CCXCKR2, también puede ser un candidato potencial en el tratamiento del cáncer. CCXCKR2 se expresa preferencialmente en células transformadas por encima de las células normales, con expresión detectable en varios cánceres humanos. Los estudios *in vitro* indican que la proliferación de células que expresan CCXCKR2 se puede inhibir por un antagonista de CCXCKR2. Los estudios *in vivo* en ratones indicaron que los antagonistas de CCXCKR2 pueden inhibir la formación de tumores y el crecimiento tumoral.

La importancia potencial de CCXCKR2 se ilustra por una interpretación alternativa de la reducción del volumen tumoral observada por Bertolini y colaboradores. Esta reducción podría ser claramente el resultado de una eliminación mediada por anticuerpos y no el resultado del anticuerpo anti-CXCR4 como se creyó originalmente. En una eliminación mediada por anticuerpos, cualquier anticuerpo que reconozca una proteína en la superficie celular de las células de linfoma tendría el mismo efecto que el atribuido al anticuerpo anti-CXCR4. Desafortunadamente, los estudios de Bertolini y colaboradores no son concluyentes respecto a si la respuesta tumoral observada se debió a la eliminación mediada por anticuerpos o a la interacción con CXCR4.

Sin embargo no se conoce que las células de linfoma usadas por Bertolini y colaboradores expresan tanto CXCR4 como CCXCKR2. SDF-1 es el único ligando para CXCR4. SDF-1 e I-TAC se unen ambos a CCXCKR2. Usando anticuerpo anti-SDF-1, se ha mostrado ahora que los antagonistas de CCXCKR2 son responsables de la reducción en la carga tumoral y un aumento de la tasa de supervivencia. Debido a que SDF-1 es el único ligando para CXCR4, se esperaría que la neutralización de SDF-1 con anticuerpo anti-SDF-

1 sería equivalente a la neutralización de CXCR4 con anticuerpo anti-CXCR4. Sin embargo, los experimentos usando un anticuerpo anti-SDF-1 demostraron sólo una reducción parcial de la carga tumoral y un aumento de la tasa de supervivencia. Como resultado, CCXCKR2 es la diana probable, ya que la
5 actividad continuada parece deberse a las interacciones del segundo ligando, I-TAC, con CCXCKR2,

Hasta hace poco, se desconocía la posible importancia de CCXCKR2 en la proliferación de células tumorales, crecimiento tumoral y metástasis. Ahora, con evidencia reciente que apunta a la capacidad de determinados
10 antagonistas de CCXCKR2 para prevenir el crecimiento y propagación del cáncer y los patrones de expresión que indican una distribución tisular limitada para el receptor CCXCKR2.

Además, se ha descubierto recientemente que CCXCKR2 puede servir como un correceptor para determinados virus de la inmunodeficiencia humana
15 divergentes genéticamente (VIH) y virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS), en particular para el VIH-2-ROD, un aislado X4-trópico (Shimizu, N. *et al.*, J. Virol., (2000) 74: 619-626; Balabanian, K., *et al.*, J. Biol. Chem., en prensa; publicado el 17 de agosto, 2005 como el Manuscrito M508234200).

Además adicionalmente, se ha descrito que SDF-1 tiene un papel en la
20 movilización de células progenitoras hematopoyéticas y células madre y en particular de las células que portan el receptor CXCR4, a tejidos hematopoyéticos específicos que incluyen la médula ósea (Hattori, K., *et al.*, Blood, (2000) 97: 3354-3360; documento WO 2005/000333, cuya presentación se incorporan en el presente documento por referencia). Por ejemplo, se
25 conoce que las células progenitoras CD34+ expresan CXCR4 y requieren SDF-1 producido por células estromáticas de médula ósea para inducir quimiotaxis e injertos y que *in vitro*, SDF-1 es quimiotáctico tanto para células CD34+ como para células madre/progenitoras. SDF-1 también es un inductor de quimiotaxis importante, que realiza la señalización a través del receptor CXCR4, para
30 varios progenitores y células sanguíneas maduras más comprometidos distintos que incluyen linfocitos T y monocitos, pro- y prelinfocitos B y megacariocitos. Como se menciona anteriormente, SDF-1 es el único ligando para el receptor CXCR4. SDF-1 e I-TAC son ambos ligandos para el receptor CCXCKR2. Estudios más recientes sugieren que el receptor CCXCKR2
35 también puede desempeñar un papel en los procesos de movilización de

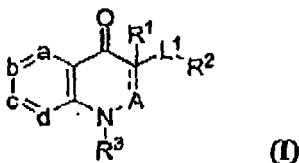
células madre.

El documento WO 2004/083207 A1 describe derivados de naftiridina y su uso como agentes antibacterianos.

En vista de lo anterior, es evidente que los compuestos que son capaces
 5 de unirse específicamente a receptores CCXCKR2 pueden ser útiles para tratar enfermedades y otras afecciones biológicas que pueden beneficiarse de dichas interacciones. La presente invención proporciona dichos compuestos junto con composiciones farmacéuticas y métodos relacionados para el tratamiento.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona, en un aspecto, compuestos que tienen la fórmula I,



o sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos grupos (por ejemplo, R¹, R², R³, L¹, A, a, b, c y d) se describen en la
 15 Descripción Detallada de la Invención.

Los compuestos proporcionados en este documento son útiles para la unión a CCXCKR2 (también denominado como CXCR7), y el tratamiento de que dependen, al menos en parte, de la actividad de CCXCKR2. Por consiguiente, la presente invención proporciona en aspectos adicionales,
 20 composiciones que contienen uno o más de los compuestos que se han mencionado anteriormente mezclados con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para tratar diversas enfermedades, analizados adicionales en este documento, que
 25 comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula anterior durante un periodo de tiempo suficiente para tratar la enfermedad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Ninguna.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Abreviaturas y Definiciones

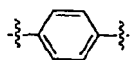
El término "alquilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa, a

menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De forma análoga, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que están completamente saturados o no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburo bicíclicos o policíclicos, tales como, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, piperidinilo, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirono, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo en el anillo.

El término "alquilenilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un alcano, como se ilustra por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tengan 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquilenilo inferior" es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que tiene en general cuatro o menos átomos de carbono. De forma análoga, "alquenilenilo" y

"alquinileno" se refieren a las formas insaturadas de "alquilenos" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente.

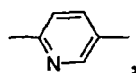
El término "arileno", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un grupo arilo, como se ilustra por



5

Típicamente, un grupo arileno se obtiene a partir de un grupo arilo de 6-12 miembros (puede ser monocíclico, bicíclico condensado o un bicíclico unido covalentemente, tal como, por ejemplo, un grupo bifenilo). De forma análoga, heteroarileno se refiere a un radical divalente obtenido a partir de un grupo heteroarilo, por ejemplo,

10



y similares.

Como se usa en este documento, una línea ondulada "~~~~", que entrecruza un enlace sencillo, doble o triple en cualquier estructura química descrita en este documento, representa el punto de unión del enlace sencillo, doble o triple al resto de la molécula.

15

El término "heteroalquilo", solo o junto con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada estable, o un radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Puede haber hasta dos heteroátomos consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. De forma análoga, los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", solos o junto con otro término, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a un grupo alquenilo o un grupo

20

25

30

alquinilo, respectivamente, que contiene el número indicado de carbonos y tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar
5 opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo.

El término "heteroalquileno", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente, saturado, insaturado o polinsaturado, obtenido a partir de heteroalquilo, como se ilustra por $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH=CH-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH=C(H)CH}_2\text{-O-CH}_2-$ y $-\text{S-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$.
10 Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquier o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilendiamino y similares).

Las expresiones "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula por un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las porciones de alquilo pueden ser iguales o diferentes y también pueden combinarse para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno que está unido
15 cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como $-\text{NR}^a\text{R}^b$ pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

Las expresiones "halo" o "halógeno", solas o como parte de otro sustituyente, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos, tales como "haloalquilo",
25 pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado típicamente aromático, que puede tener un anillo sencillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados juntos o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo
30 heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un

heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalaziniilo, benzotriazinilo, purinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiaxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo que se han indicado anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Para mayor brevedad, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto anillos arilo como heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que está unido un grupo arilo a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán tanto formas sustituidas como formas sin sustituir del radical indicado. A continuación, se proporcionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical. Para mayor brevedad, los términos arilo y heteroarilo se referirán a versiones sustituidas o sin sustituir como se proporcionan a continuación, mientras que el término "alquilo" y los radicales alifáticos relacionados pretenden referirse a la versión sin sustituir, a menos que se indique que está sustituido.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo los grupos denominados a menudo como alquilenilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un valor que varía de cero a (2m' + 1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de R', R'' y R''' se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, heteroalquilo sin

sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-8} sin sustituir, alcoxi C_{1-8} o grupos tioalcoxi C_{1-8} sin sustituir o grupos arilalquilo C_{1-4} sin sustituir. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. El término "acilo", cuando se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical alquilo en el que se reemplazan dos sustituyentes en el carbono que está más cerca del punto de unión con el radical por el sustituyente $=O$ (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OR'$ y similares).

De forma análoga, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo varían y se seleccionan generalmente entre: $-\text{halógeno}$, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, perfluoroalcoxi (C_1-C_4) y perfluoroalquilo (C_1-C_4), en un valor que varía de cero al número de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo sin sustituir, (arilo sin sustituir)-alquilo C_{1-4} y ariloxialquilo C_{1-4} sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo de anillo por un éter de alquileo de 1-4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo, puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en la que s y t son independientemente números de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-S(O)_2NR'-$. El sustituyente R' en $-NR'-$ y $-S(O)_2NR'-$ se

selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

Como se usa en este documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Como se usa en este documento, la expresión "células progenitoras" se refiere a células que, en respuesta a ciertos estímulos, pueden formar células hematopoyéticas o mieloides diferenciadas. La presencia de células progenitoras puede evaluarse por la capacidad de las células en una muestra para formar unidades formadoras de colonias de diversos tipos, incluyendo, por ejemplo, CFU-GM (unidades formadoras de colonias, granulocito-macrófago); CFU-GEMM (unidades formadoras de colonias, multipotencial); BFU-E (unidades formadoras de erupción, eritroide); HPP-CFC (células formadoras de colonias con alto potencial proliferativo); un otros tipos de colonias diferenciadas que pueden obtenerse en cultivos usando protocolos conocidos.

Como se usa en este documento, la expresión "células madre" se refiere a células que tienen formas menos diferenciadas de células progenitoras. Típicamente, dichas células a menudo son positivas para CD34. Sin embargo, algunas células madre no contienen este marcador. Estas células CD34+ pueden ensayarse usando la clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) y por lo tanto su presencia puede evaluarse en una muestra usando esta técnica.

En general, las células CD34+ están presentes únicamente en bajos niveles en la sangre, pero están presentes en grandes cantidades en la médula ósea. Aunque este marcador también muestra otros tipos de células, tales como células endoteliales y mastocitos, CD34 se considera un indicativo de la presencia de células madre.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretenden incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, base férrica, base ferrosa, litio, magnesio, sal

mangánica, base manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como

5 arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina resins, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina,

10 tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos

15 farmacéuticamente aceptables incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos

20 relativamente no tóxicos, tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. Además, se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido glucurónico o galacturónico y similares

25 (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidad básica como ácida lo que permite que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

30 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto de partida de manera convencional. La forma de partida del compuesto diferente de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero, de lo contrario, las sales son equivalentes a la

35 forma de partida del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de formas salinas, la presente descripción proporciona compuestos que están en forma de profármacos. Son profármacos de los compuestos descritos en este documento, los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas sin solvatar y pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener porciones sintéticas de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

“CCXCKR2” también denominado “RDC1” o “CXCR7” se refiere a un presunto receptor acoplado a proteínas G de siete dominios transmembrana (GPCR). El ortólogo de perro de CCXCKR2 se identificó originalmente en 1991. Véase, Libert *et al.* Science 244: 569-572 (1989). La secuencia de perro se describe en Libert *et al.*, Nuc. Acids Res. 18(7): 1917 (1990). La secuencia de ratón se describe en, por ejemplo, Heesen *et al.*, Immunogenetics 47: 364-370

(1998). La secuencia humana se describe en, por ejemplo, Sreedharan *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4986-4990 (1991), que erróneamente describió la proteína como un receptor de péptido vasoactivo intestinal. "CCXCKR2" incluye secuencias que son sustancialmente similares a o son variantes modificadas de manera conservativa de las SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6, SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9 o SEC ID N°: 10

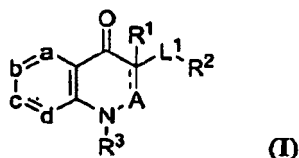
II. General

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la unión de ligandos al receptor CCXCKR2 y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, particularmente cánceres de tumores sólidos y linfomas. Más recientemente, se observó que la inhibición de la unión de ligando a CCXCKR2 reducía la gravedad de la artritis reumatoide en un modelo animal.

III. Realizaciones de la Invención

A. Compuestos

La presente invención proporciona, en un aspecto, compuestos que tienen la fórmula I,



o sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos de los mismos; en la que --- representa un doble enlace.

En la fórmula I, el símbolo A es N o CH.

En la fórmula I, el sustituyente R^1 está ausente. El sustituyente R^2 es $-R^e$, y el sustituyente R^3 es $-\text{CH}_2-R^e$.

Para los sustituyentes R^2 y R^3 , el símbolo R^e representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros con la condición de que, en R^3 , R^e sea un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros. En R^2 y R^3 , R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2R^f$, $-\text{OC(O)}R^f$, $-\text{C(O)}\text{NR}^fR^s$, $-\text{C(O)}R^f$, $-\text{S(O)}R^t$, $-\text{S(O)}_2R^f$, $-R^t$, $-\text{C(NOR}^f\text{)R}^s$, $-\text{NR}^f$, $-\text{C(O)}\text{NR}^fR^s$, $-\text{NH-C(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NR}^t\text{C(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NH-C(NH}_2\text{)=NR}^t$, $-\text{NH-C(NHR}^t\text{)=NH}$, $-\text{NR}^f\text{S(O)}_2R^t$, $-\text{NR}^f\text{S(O)}_2R^t$, $-\text{NR}^f\text{S(O)}_2\text{NR}^fR^s$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(NR}^f\text{V)=NV}$, -

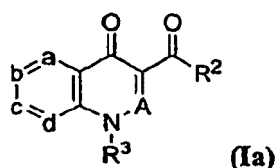
- $N(V)C(R^r)=NV$, $-X^2C(NOR^r)R^s$, $-X^2C(NR^rV)=NV$, $-X^2N(V)C(R^r)=NV$, $-X^2NR^rR^s$, $-X^2SR^r$, $-X^2CN$, $-X^2NO_2$, $-X^2CO_2R^r$, $-X^2OC(O)R^r$, $-X^2CONR^rR^s$, $-X^2C(O)R^r$, $-X^2OC(O)NR^rR^s$, $-X^2NR^sC(O)R^r$, $-X^2NR^sC(O)_2R^t$, $-X^2NR^rC(O)NR^rR^s$, $-X^2NH-C(NH_2)=NH$, $-X^2NR^iC(NH_2)=NH$, $-X^2NH-C(NH_2)=NR^t$, $-X^2NH-C(NHR^t)=NH$, $-X^2S(O)R^t$, $-X^2S(O)_2R^t$, $-X^2NR^rS(O)_2R^t$, $-X^2S(O)_2NR^rR^s$, $-X^2N_3$, $-OR^r$, $-SR^r$, $-NR^rR^s$, $-NR^sC(O)R^r$, $-NR^sC(O)_2R^t$, $-S(O)_2R^t$, $-S(O)_2NR^rR^s$, $-X^2OR^r$, $-O-X^2OR^r$, $-X^2NR^rR^s$, $-O-X^2NR^rR^s$ y $-NR^s-X^2CO_2R^r$, donde cualquiera de dos sustituyentes localizados en los átomos adyacente en R^e pueden combinarse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. El enlazador X^2 es alquileo C_{1-8} , heteroalquileo C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , arileno o heteroarileno; y cada uno de R^r y R^s se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo. Opcionalmente, cuando R^r y R^s están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos más como miembros del anillo seleccionados entre N, O o S. Cada sustituyente R^t se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo. El símbolo V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-R^t$, $-CN$, $-CO_2R^r$ y $-NO_2$, y cada uno de X^2 , R^r , R^s y R^t está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en $-OH$, $-OR^u$, $-OC(O)NHR^u$, $-OC(O)N(R^u)_2$, $-SH$, $-SR^u$, $-S(O)R^u$, $-S(O)_2R^u$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^u$, $-S(O)_2N(R^u)_2$, $-NHS(O)_2R^u$, $-NR^uS(O)_2R^u$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^u$, $-C(O)N(R^u)_2$, $-C(O)R^u$, $-NHC(O)R^u$, $-NR^uC(O)R^u$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^uC(O)NH_2$, $-NR^uC(O)NHR^u$, $-NHC(O)NHR^u$, $-NR^uC(O)N(R^u)_2$, $-NHC(O)N(R^u)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^u$, $-NHCO_2R^u$, $-NR^uCO_2R^u$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^u$, $-N(R^u)_2$, $-NR^uS(O)NH_2$ y $-NR^uS(O)_2NHR^u$, donde cada R^u es independientemente un alquilo C_{1-6} sin sustituir.
- Volviendo a la fórmula I, cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo es N, C(H) o $C(R^4)$, donde el sustituyente R^4 , en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y haloalcoxi C_{1-8} . Opcionalmente, cualquiera de dos sustituyentes R^4 localizados en los vértices del anillo adyacente se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos

seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S.

Se excluyen de los compuestos de la presente invención los proporcionados en el párrafo [0068].

Realizaciones preferidas

- 5 En cierta realización de fórmula I, los compuestos de la invención tienen la subfórmula la:

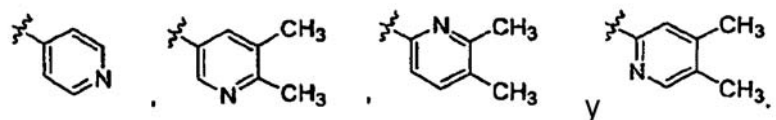


- en la que A es N o CH. El sustituyente R^2 es $-R^c$; el sustituyente R^3 es $-\text{CH}_2-R^e$. El sustituyente R^e en R^2 en la fórmula la es un grupo arilo o heteroarilo
- 10 opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros y el sustituyente R^e en R^3 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros, donde cada uno de R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^1$, $-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{N}_3$, $-\text{X}^2\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^2\text{SR}^r$, $-\text{X}^2\text{CN}$, $-\text{X}^2\text{NO}_2$, $-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$, $-\text{X}^2\text{N}_3$, $-\text{OR}^r$, $-\text{SR}^r$, $-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$, $-\text{X}^2\text{OR}^r$ y $-\text{NR}^s-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$, donde cualquiera de dos sustituyentes localizados en los átomos adyacentes en R^e puede combinarse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En esta realización, el sustituyente R^e está
- 20 preferiblemente sustituido con 1 a 2 sustituyentes. El enlazador X^2 es alquilenos C_{1-4} o heteroalquilenos C_{1-4} . Para mayor brevedad, en algunos casos, la descripción de los grupos R^e posibles para los sustituyentes R^2 y R^3 se indica solo una vez. Debe entenderse que el grupo R^e para el sustituyente R^2 y para el sustituyente R^3 en la fórmula la (y la fórmula I) no necesita ser el mismo y se
- 25 seleccionará independientemente entre los grupos presentes. Cada sustituyente R^r y R^s se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo y heteroarilo, u opcionalmente, cuando R^r y R^s están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo
- 30 de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos más como miembros del anillo seleccionados entre N, O o S. El sustituyente R^t se

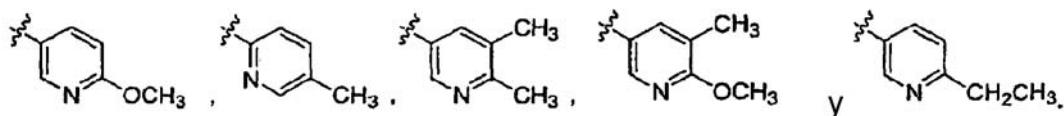
selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo y heteroarilo y cada uno de X², R^r, R^s y R^t está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR^u, -OC(O)NHR^u, -
 5 OC(O)N(R^u)₂, -SH, -SR^u, -S(O)R^u, -S(O)₂R^u, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^u, -S(O)₂N(R^u)₂, -NHS(O)₂R^u, -NR^uS(O)₂R^u, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^u, -C(O)N(R^u)₂, -C(O)R^u, -NHC(O)R^u, -NR^uC(O)R^u, -NHC(O)NH₂, -NR^uC(O)NH₂, -NR^uC(O)NHR^u, -NHC(O)NHR^u, -NR^uC(O)N(R^u)₂, -NHC(O)N(R^u)₂, -CO₂H, -CO₂R^u, -NHCO₂R^u, -NR^uCO₂R^u, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^u, -N(R^u)₂, -
 10 NR^uS(O)NH₂ y -NR^uS(O)₂NHR^u, donde cada R^u es independientemente un alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

El sustituyente R²:

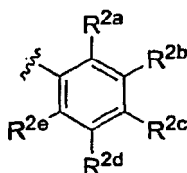
En una realización, en los compuestos que tienen fórmula I o Ia, el sustituyente R², que es -R^e, es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.
 15 En otra realización de la invención, el sustituyente R² es un grupo piridilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de la invención, el R² que es -R^c, se selecciona entre el grupo que consiste en:



En otras realizaciones más, el R² que es -R^e, se selecciona entre el
 20 grupo que consiste en:

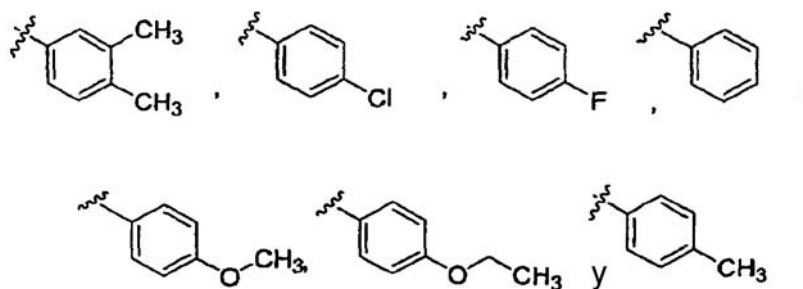


En otra realización de la invención, en compuestos que tienen la fórmula I o Ia, el sustituyente R² es -R^e, que es un anillo genilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de la invención, el sustituyente R² es -R^e,
 25 que es un anillo fenilo que tiene la fórmula:



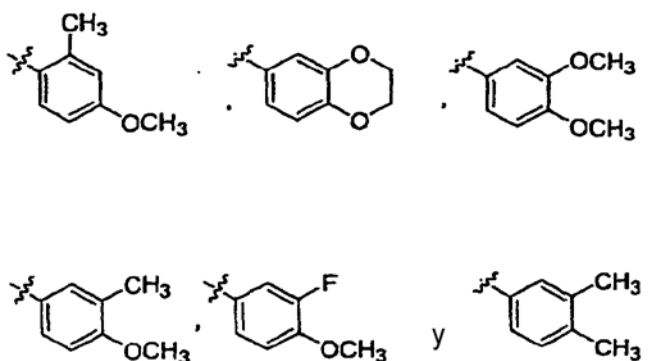
en la que cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{2e} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -CO₂R^r, -C(O)NR^rR^s, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En otra realización, cada uno de R^{2a} , R^{2d} y R^{2e} es hidrógeno, y cada uno de R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En otra realización más, cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2d} y R^{2c} es hidrógeno, y R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización más, el sustituyente R^2 es -R^e, que se selecciona entre el grupo que consiste en



15

En otra realización más, el sustituyente R^2 es -R^e, que se selecciona entre el grupo que consiste en:



El sustituyente R^3 :

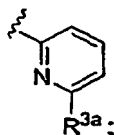
20

Como se ha indicado anteriormente, en los compuestos que tienen la fórmula I e la, el sustituyente R^3 es -CH²-R^e. El símbolo R^e para el sustituyente

R^3 en la fórmula I e la es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, es un grupo piridilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de la invención, en los compuestos que tienen la fórmula I (o la), el símbolo R^e para un sustituyente R^3 es un grupo piridilo que

5 tiene la fórmula

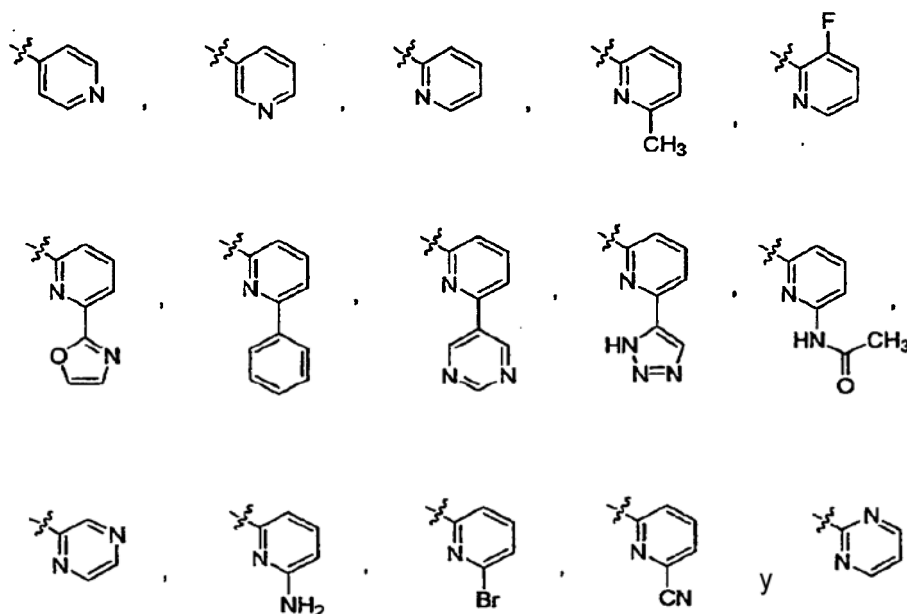


en la que R^{3a} es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -CO₂R^r, -OC(O)R^r, -C(O)NR^rR^s, -C(O)R^r, -S(O)R^t, -S(O)₂R^t, -R^t, -C(NOR^r)R^s, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NH-C(NH₂)=NH, -NR^tC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^t, -NH-C(NHR^t)=NH, -NR^rS(O)₂R^t, -NR⁴S(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂NR^rR², -N₃, -C(NR^rV)=NV, -N(V)C(R^r)=NV, -X²C(NOR^r)R^s, -X²C(NR^rV)=NV, -X²N(V)C(R^r)=NV, -X²NR^rR^s, -X²SR^r, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^r, -X²OC(O)R^r, -X²CONR^rR^s, -X²C(O)R^r, -X²OC(O)NR^rR^s, -X²NR^sC(O)R^r, -X²NR^sC(O)₂R^t, -X²NR^rC(O)NR^rR^s, -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^tC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^t, -X²NH-C(NHR^t)=NH, -X²S(O)R^t, -X²S(O)₂R^t, -X²NR^rS(O)₂R^t, -X²S(O)₂NR^rR^s, -X²N₃-OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^sC(O)R^r, -NR^sC(O)₂R^t, -S(O)₂R^t, -S(O)₂NR^rR^s, -X²OR^r, -O-X²OR^r, -X²NR^rR^s, -O-X²NR^rR^s y -NR^s-X²CO₂R^r. En otra

10 realización, en los compuestos de la fórmula I o la, el sustituyente R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -R^t, -CO₂R^r, -CONR^rR^s, -N₃, -X²NR^rR^s, -X²SR^r, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^r, -X²CONR^rR^s, -X²C(O)R^r, -X²NR^sC(O)R^r, -X²NR^sC(O)₂R^t, -X²N₃, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^sC(O)R^r, -NR^sC(O)₂R^t, -X²OR^r y -NR^s-X²CO₂R^r.

15 20

En otra realización, el símbolo R^e para un sustituyente R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en



En cada uno de los grupos de las realizaciones anteriores, más preferiblemente R^3 es $-X^1-R^e$, en la que X^1 es CH_2 y R^e se selecciona entre los grupos piridilo, pirimidina o pirazina indicados.

5 Los vértices a, b, c y d del anillo:

En una realización de la invención, los compuestos que tienen la fórmula I o Ia, cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo es CH. En otra realización, en los compuestos que tienen la fórmula I o Ia, cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CH o $C(R^4)$, donde cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ; o como alternativa cualquiera de dos sustituyentes R^4 localizados en los vértices adyacentes del anillo se combinan para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N y O. En este aspecto de la invención, en ciertas realizaciones, cada uno de los vértices a, c y d del anillo es CH, y el vértice b del anillo es CR^4 , donde el sustituyente R^4 es un haloalquilo C_{1-4} . En algunas otras realizaciones, cada uno de los vértices a y d del anillo es CH y cada uno de los vértices b y c del anillo es $C(R^4)$, donde el sustituyente R^4 se combina para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene dos átomos de oxígeno.

En otra realización de la invención, en los compuestos que tienen la fórmula I e Ia, al menos un vértice del anillo es N.

En otra realización de la invención, en un compuesto que tiene la

fórmula I o la, cada uno de los vértices a, c y d del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice b del anillo es N. En algunas otras realizaciones, cada uno de los vértices a, b y d del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice c del anillo es N. En otra realización de la invención, cada uno de los vértices a, b y c del anillo en
 5 compuestos que tienen la fórmula I es C(H) o C(R⁴) y el vértice d del anillo es N. En otra realización de la invención, en la fórmula I, cada uno de los vértices b, c y d del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice a del anillo es N. En otra realización más, en los compuestos de fórmula I, dos vértices del anillo son N.

Una familia del compuesto específico de interés particular consiste en
 10 compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o N-óxidos de los mismos, como se expone en la Tabla 1.

Tabla I

- | | | |
|----|-----|---|
| | 1. | 1-(3-Metil-bencil)-3-(piridin-4-carbonil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 2. | 3-(Piridin-4-carbonil)-1-piridin-2-ilmetil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| 15 | 3. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-6-trifluorometil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 4. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-6-trifluorometil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 5. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-piridin-4-ilmetil-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| 20 | 6. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-piridin-3-ilmetil-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| | 7. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| 25 | 8. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-piridin-4-ilmetil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 9. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-piridin-4-ilmetil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 10. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 11. | 6-Ciclopropilmetil-8-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| 30 | 12. | 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona |
| | 13. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-(2-fluoro-bencil)-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| | 14. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-(2-fluoro-bencil)-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona |
| 35 | 15. | 8-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-(2-fluoro-bencil)-2,3-dihidro-6 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3- |

- g]quinolin-9-ona
16. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
 17. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-piridin-4-ilmetil-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona
 - 5 18. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-piridin-3-ilmetil-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona
 19. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-piridin-2-ilmetil-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona
 20. 3-Benzoil-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
 - 10 21. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-2,2-difluoro-5-(2-fluoro-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona
 22. 3-(3-Metil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
 23. 1-(2-Fluoro-bencil)-3-(3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
 24. 3-(3-Metil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona
 - 15 25. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 26. 1-(2-Fluoro-bencil)-3-(2-metil-piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
 27. 3-(2-Metil-piridin-4-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 28. 1-(3-Metil-bencil)-3-(2-metil-piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
 29. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona
 - 20 30. 1-(5-Cloro-[1,2,3]tiadiazol-4-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
 31. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 32. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-tiazol-4-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona
 33. 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
 - 25 34. 1-(2-Fluoro-bencil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
 35. -(3,4-Dimetil-benzoil)-1-[1,2,3,5]oxatriazol-4-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona
 36. 1-(3-Metil-bencil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
 37. 1-(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
 38. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
 - 30 39. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(3-trifluoro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 40. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona
 41. 1-Ciclohexilmetil-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
 42. 3-(5,6-Dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 - 35 43. 3-(5,6-Dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(6-oxazol-2-il-piridin-2-ilmetil)-1*H*-

quinolin-4-ona

44. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(6-fenil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
45. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-cinnolin-4-ona
46. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
- 5 47. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona
48. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona
49. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
50. 3-(5,6-Dimetil-piridin-2-carbonil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
51. 3-(5,6-Dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
- 10 52. 1-(6-Amino-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
53. N-{6-[3-(3,4-Dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-acetamida
54. 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
- 15 55. 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona
56. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-fluoro-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
57. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-pirimidin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona
- 20 58. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-pirazin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona
59. 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona
60. 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona
61. 6-[3-(3,4-Dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

- Se excluyen de la anterior fórmula genérica los compuestos que están
- 25 disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía, incluyendo: 5-Bencil-7-(4-metilbenzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-Bencil-7-(4-etilbenzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-Bencil-7-(3,4-dimetil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-Bencil-7-(4-cloro-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-Benzoil-5-(4-cloro-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona;
 - 30 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-metoxi-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-etoxi-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo [4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-fluoro-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(2-Fluoro-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(2-fluoro-bencil)-5*H*-
 - 35 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona;

	[1,3] dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(2-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(2-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	5-(3-Fluoro-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
5	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	5-(3-Fluoro-bencil)-7-(4-metoxi-benzoil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-Benzoil-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Metil-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
10	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Fluoro-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	5-(4-Fluoro-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etil-benzoil)-5-(4-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetilbenzoil)-5-(4-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
15	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(4-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(4-fluorobencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-Benzoil-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Metil-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
20	[1,3]dioxolo[4,5-g] quinolin-8-ona;	7-(4-Metoxi-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Fluoro-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etil-benzoil)-5-(2-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
25	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(2-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(2-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	5-(3-Metoxi-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etil-benzoil)-5-(3-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
30	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(3-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(3-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(4-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	7-(4-Cloro-benzoil)-5-(4-metoxi-bencil)-5 <i>H</i> -
35	[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona;	N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,3-Dihidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[7-(3,4-dimetil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[7-(4-metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-clorobenzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(3,4-dimetil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-metoxibenzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[7-(4-cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; N-(4-Metoxi-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(3,4-Dimetilbenzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamida; N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(4-etoxi-fenil)-acetamida; N-(4-Etoxi-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Etoxi-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Etoxi-fenil)-2-[7-(4-metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Etoxi-fenil)-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-

[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-etoxi-fenil)-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; N-(3-Metoxi-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(3,4-Dimetilbenzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida; N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,5-Dimetoxifenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(3,4-dimetil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida; N-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida; N-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-[7-(4-metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida; 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il)-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida; N-(4-Fluoro-fenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida; 2-[7-(3,4-Dimetil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-5-il]-N-(4-

fluorofenil)-acetamida; N-(4-Fluoro-fenil)-2-[7-(4-metoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-
 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-
 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-
 benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
 5 N-(3,4-Difluorofenil)-2-[7-(4-metil-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-
 5-il]-acetamida; N-(3,4-Difluoro-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-
 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,4-Difluoro-fenil)-2-[7-(4-metoxi-
 benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo [4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; N-(3,4-Difluoro-
 fenil)-2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida;
 10 2-(7-Benzoil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il)-N-(4-cloro-fenil)-
 acetamida; N-(4-Cloro-fenil)-2-[7-(4-metilbenzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-
g]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Cloro-fenil)-2-[7-(4-etil-benzoil)-8-oxo-8*H*-
 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Clorofenil)-2-[7-(3,4-dimetil-
 benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-Cloro-fenil)-
 15 2-[7-(4-etoxi-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; N-(4-
 Cloro-fenil)-2-[7-(4-fluoro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-
 acetamida; 2-[7-(4-Cloro-benzoil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-(4-
 cloro-fenil)-acetamida; 2-[8-Oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-
g]quinolin-5-il]-N-fenil-acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-oxo-8*H*-
 20 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-fenil-acetamida; 2-[7-(4-Cloro-
 bencenosulfonil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-fenil-acetamida; 2-
 (7-Bencenosulfonil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il)-N-(4-cloro-fenil)-
 acetamida; 2-(7-Bencenosulfonil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il)-N-(4-
 fluoro-fenil)-acetamida; N-(4-Fluorofenil)-2-[8-oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-8*H*-
 25 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-
 oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-(4-fluorofenil)-acetamida; 2-(7-
 Bencenosulfonil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il)-N-*p*-tolil-acetamida; 2-
 [8-Oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-*p*-tolil-
 acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-
 30 5-il]-N-*p*-tolil-acetamida; 2-(7-Bencenosulfonil-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-
g]quinolin-5-il)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-(7-Bencenosulfonil-8-oxo-8*H*-
 [1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il)-N-(4-etil-fenil)-acetamida; 2-[8-Oxo-7-(tolueno-4-
 sulfonil)-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-*m*-tolil-acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-
 bencenosulfonil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-*m*-tolil-acetamida;
 35 2-[8-Oxo-7-(tolueno-4-sulfonil)-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-N-*o*-tolil-

acetamida; 2-[7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-8-oxo-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-5-il]-*N*-o-tolil-acetamida; 5-Bencil-7-(4-fluoro-bencenosulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-Bencil-7-(4-cloro-bencenosulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-5-(2-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Isopropil-bencenosulfonil)-5-(2-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Clorobencenosulfonil)-5-(2-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(3-Metilbencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Clorobencenosulfonil)-5-(3-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Isopropil-bencenosulfonil)-5-(4-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Clorobencenosulfonil)-5-(4-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(2-Clorobencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(3-Cloro-bencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Cloro-bencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(2-Fluoro-bencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-(2-fluorobencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(3-Fluoro-bencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(4-Fluoro-bencil)-7-(4-isopropil-bencenosulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 5-(3-Metoxi-bencil)-7-(tolueno-4-sulfonil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 7-(4-Cloro-bencenosulfonil)-5-(4-metoxi-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona; 3-Benzoil-1-bencil-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona; 3-Benzoil-1-bencil-5,7-dimetoxi-1*H*-quinolin-4-ona; 1-Bencil-6-metoxi-3-(4-metoxibenzoil)-1*H*-quinolin-4-ona; 1-Bencil-6-metil-3-(4-metoxi-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona; 3-(Benzo[1,3]dioxolo-5-carbonil)-1-bencil-1*H*-quinolin-4-ona; 3-Benzoil-1-metil-1*H*-quinolin-4-ona; 7-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(3-Fluorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 7-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1-(3-metilbencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(3-Metoxibencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 7-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1-(4-metilbencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(2,5-Dimetilbencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(3-Clorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(2-Cloro-6-fluorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(4-Fluorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 7-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1-(2-metilbencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(4-Clorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-

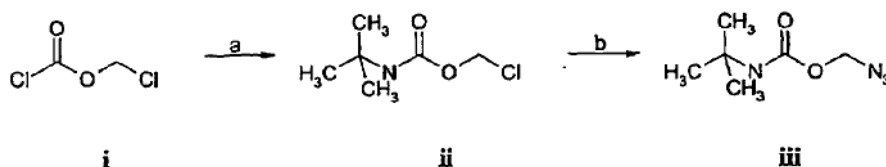
1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 1-(2-Fluorobencil)-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-
 [1,8]naftiridin-4-ona; 1-Bencil-7-metil-3-(4-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona;
 7-(3-Aminopirrolidin-1-il)-3-benzoil-1-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoro-1*H*-
 [1,8]naftiridin-4-ona; 3-Benzoil-7-cloro-1,2-dibencil-6-fluoro-1*H*-[1,8]naftiridin-4-
 5 ona; 3-Benzoil-2-bencil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 3-Benzoil-
 1,2-dibencil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona; 3-Benzoil-4-hidroxi-1-(4-nitrobenzoil)-1*H*-
 [1,8]naftiridin-2-ona; 1,3-Dibenzoil-4-hidroxi-1*H*-[1,8]naftiridin-2-ona.

Preparación de Compuestos

Ciertos compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo la
 10 metodología que se describe en Silin, Olexiy V., *et al.*, Heterocycles (2004)
 63(8): 1883-1890. Los compuestos pueden prepararse como se muestra en los
 procedimientos sintéticos descritos en la sección de Ejemplos de este
 documento. Además, a continuación se describe la síntesis de ciertos
 compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la
 15 invención.

Esquema 1

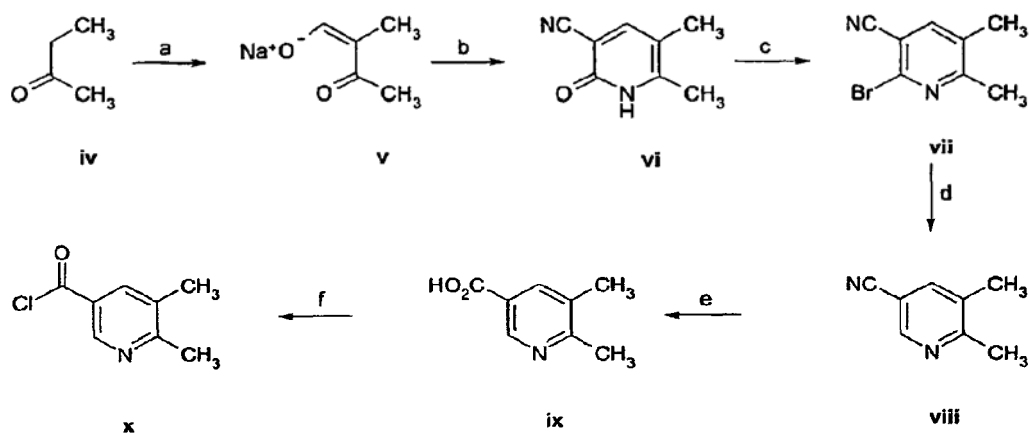
Preparación de azidometil éster del ácido *terc*-butil-carbámico (iii).



Como se muestra en el Esquema 1, el cloroformiato i puede combinarse
 20 con *terc*-butil amina en diclorometano a baja temperatura (por ejemplo, de -
 20°C a TA) durante aproximadamente 1 h para proporcionar el carbamato ii
 (véase, Etapa a). Al combinar el carbamato ii con azida sódica en una solución
 acuosa durante aproximadamente 1 día se proporcionará el compuesto iii
 (véase, Etapa b).

Esquema 2

Preparación de clorhidrato de cloruro de 5,6-dimetil-nicotinoílo (x)

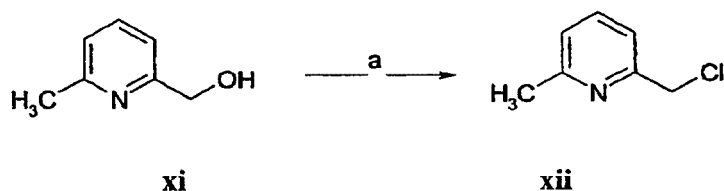


Como se muestra en la Etapa a del Esquema 2, se combina la 2-butanona **iv** con formiato de etilo y metóxido sódico en una mezcla de éter dietílico y etanol a baja temperatura (por ejemplo, de 10°C a TA) durante 16 h para preparar el enolato sódico **v**. La Etapa b muestra que la piridinona **vi** puede prepararse combinando **v** con acetato de cianoacetamida piperidinio en agua y calentando la solución resultante a la temperatura de reflujo durante 4 h. Como se muestra en la Etapa c, la piridinona **vi** puede convertirse en la bromopiridina **vii** tras el calentamiento con tribromuro de fósforo a 190°C durante 1 h. La deshalogenación de **vii** puede lograrse mediante el calentamiento de **vii** en una mezcla de ácido acético y etanol en presencia de metal de cinc (por ejemplo, polvo de zinc) durante 1 h para proporcionar el compuesto de ciano deshalogenado **viii**. La hidrólisis de la cianopiridina **viii** puede lograrse mediante el calentamiento de **viii** en una solución acuosa de HCl concentrado a la temperatura de reflujo durante 5 h seguido de la neutralización de la mezcla de reacción con una solución acuosa de NaOH para proporcionar el ácido carboxílico **ix**. El ácido **ix** puede convertirse además en el cloruro de ácido **x** mediante calentamiento con cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF a 60°C durante 1 h.

Esquema 3

Preparación de 2-bromometil-6-metil-piridina (xii).

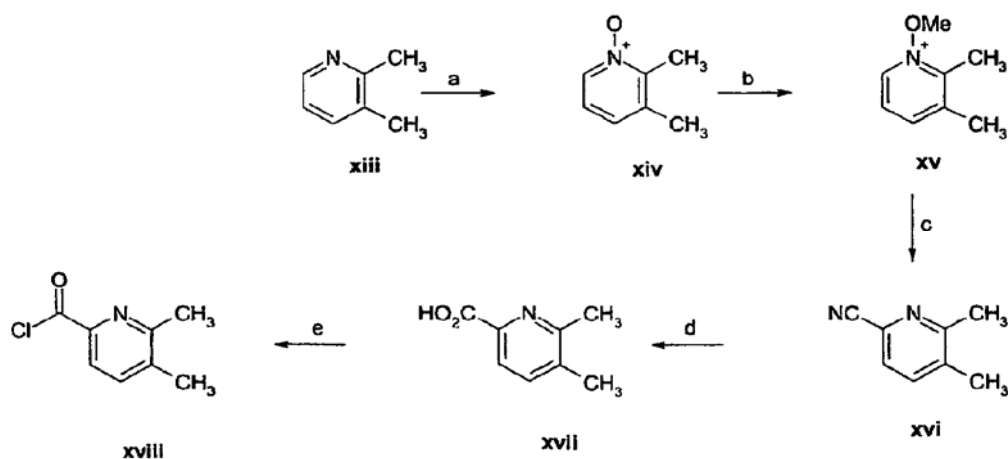
La bromometilpiridina **xii** puede prepararse siguiendo un procedimiento bibliográfico (véase, John B. Paine III J. Het. Chem. 1987, 351).



Como se muestra en el Esquema 3, la hidroximetilpiridina xi puede combinarse con PBr_3 en una solución de diclorometano y agitarse a TA durante 30 min para proporcionar la bromometilpiridina xii.

5 Esquema 4

Preparación de clorhidrato de cloruro de 5,6-dimetil-piridin-2-carbonilo (xviii).

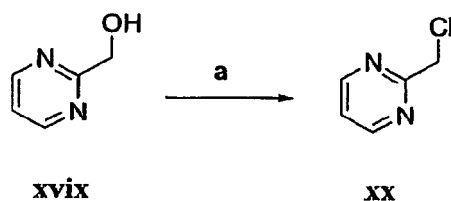


Como se muestra en la Etapa a del Esquema 4, puede prepararse el N-
 10 óxido de piridina xiv agitando la piridina xiii con ácido m-cloroperbenzoico en una solución de diclorometano a TA durante aproximadamente 10 h. El átomo de oxígeno del N-óxido xiv puede metilarse usando sulfato de dimetilo en forma del reactivo de alquilación, y la agitación con xiv en una solución de diclorometano/trietilamina durante 24 h a TA puede proporcionar el compuesto metilado xv. Como se muestra en la Etapa c, la reacción entre el compuesto xv
 15 con KCN en agua a temperatura elevada (por ejemplo, 60°C) durante 3 horas proporcionó el producto del compuesto ciano xvi. El ciano xvi puede hidrolizarse disolviendo el compuesto en una solución concentrada de HCl, calentando la solución resultante a la temperatura de reflujo durante
 20 aproximadamente 1 día y después neutralizando la solución con una solución acuosa de NaOH para proporcionar el ácido xvii. El ácido xvii puede convertirse en el cloruro de ácido xviii tras el calentamiento de xvii en una solución de

cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF a 50°C durante 2 horas.

Esquema 5

Preparación de 2-clorometil pirimidina (xx).



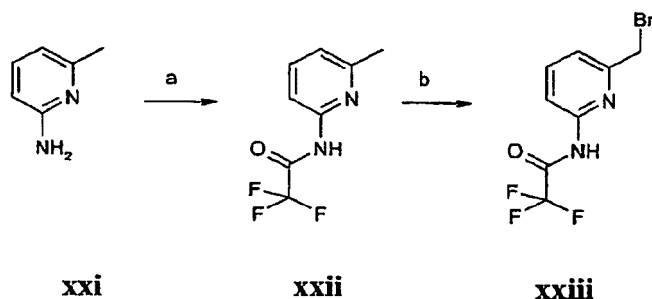
5

Puede prepararse la pirimidina xx mediante la agitación de la hidroximetil pirimidina xvix con SOCl_2 a temperatura ambiente durante 2 h.

Esquema 6

Preparación de *N*-(6-bromometil-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (xxiii)

10

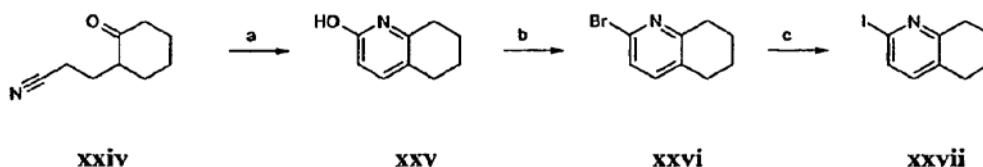


15

Puede prepararse la 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-metil-piridin-2-il)-acetamida xxii a partir de 6-metil-piridin-2-ilamina y anhídrido trifluoroacético en DCM. La bromación por radicales de xxii con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono a la temperatura de reflujo proporciona la *N*-(6-bromometil-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida xxiii.

Esquema 7

Preparación de 2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (xxvii)



20

Puede prepararse el 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-ol xxv de acuerdo con

el procedimiento descrito por A. I. Meyers y G. Garcia-Munoz en J. Org. Chem. 1964 pág.1435-38 a partir del 3-(2-oxo-ciclohexil)-propionitrilo xxiv y ácido sulfúrico al 96%. El tratamiento de xxv con tribromuro de fósforo a 180°C proporciona la 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina xxvi, que se convierte en la

5 2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina xxvii por la acción del yoduro sódico y el cloruro de trimetilsililo en acetonitrilo en un tubo cerrado herméticamente a 130°C.

Esquema 8

Preparación de 2-yodo-4,5-dimetil-piridina (xxix)

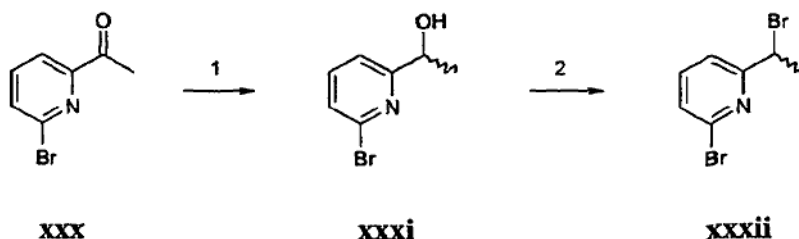


10

Puede prepararse la 2-yodo-4,5-dimetil-piridina xxix de acuerdo con el procedimiento descrito por T. Kaminski *et al.* en Eur. J. Org. Chem. 2003 pág. 3855-60 a partir de la 3,4-lutidina xxviii, *N,N*-dimetilaminoetanol, *n*-butil litio en hexanos seguido de la inactivación con yodo en THF.

15 Esquema 9

Preparación de 2-bromo-6-(1-bromo-etil)-piridina (xxxii)



Puede prepararse el 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanol xxxi a partir de la 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanona xxx por reducción con borohidruro sódico en metanol. El intermedio xxxi se convierte en el producto xxxii por calentamiento a 80°C en tribromuro de fósforo.

20

B. Composiciones

Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCXCKR2 en seres humanos y

25 animales contendrán típicamente un diluyente o vehículo farmacéutico.

El término “composición” como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. “Farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y administración farmacológica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que construye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos y por tanto, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o condición de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, chicles, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones con buen diseño y con buen sabor desde el punto de vista farmacéutico. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son

adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de sílice, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábica y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otra manera, por técnicas que se conoce que retrasan la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por tanto proporcionan una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material para la prolongación del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar recubiertos por las técnicas descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, las emulsiones se pueden preparar con un ingrediente no miscible en agua tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos tales como monodiglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno oxietanol o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal

como monooleato de polioxietilen sorbitol o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo o
5 n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite
10 de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y los agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar una preparación oral
15 con buen sabor. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de
20 suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar
25 en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y
30 ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

35 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por

ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación estéril inyectable también puede ser una
10 suspensión o solución estéril inyectable en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente
15 como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar
20 en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.
25 Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por suministro ocular por medio de soluciones o pomadas. Además adicionalmente, el suministro transdérmico de los compuestos al sujeto puede conseguirse por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los
30 compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento la administración tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de esta invención también pueden estar acoplados a un vehículo que son polímeros adecuados como vehículos farmacológicos
35 dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de

pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden estar acoplados a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsiloncaprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles. Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables pueden estar formados en artículos con forma, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

En una realización, son de particular interés para la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o N-óxidos de los mismos que tienen fórmula I o la, como se establece en la Tabla 1 (véase anteriormente). En otra realización, son también de particular interés para la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se establece en la Tabla 2 (véase posteriormente).

Tabla 2

- | | | |
|----|-----|--|
| 20 | 1. | 7-(4-Cloro-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 2. | 7-(4-Fluoro-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 3. | 7-(4-Metil-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| 25 | 4. | 5-(3-Fluoro-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 5. | 7-(4-Cloro-benzoil)-5-(2-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 6. | 7-Benzoil-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 7. | 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| 30 | 8. | 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(4-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| | 9. | 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(4-metil-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin-8-ona |
| 35 | 10. | 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-fluoro-bencil)-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinolin- |

- 8-ona
11. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(2-fluoro-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 12. 5-(4-Metoxi-bencil)-7-(4-metil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 13. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(3-metoxi-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 14. 7-(3,4-Dimetil-benzoil)-5-(2-metoxi-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 15. 7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 16. 7-(4-Metoxi-benzoil)-5-(3-metil-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 17. 7-(4-Etoxi-benzoil)-5-(3-fluoro-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 18. 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-etoxi-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 19. 5-(4-Cloro-bencil)-7-(4-metoxi-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 20. 5-Bencil-7-(3,4-dimetil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona
 21. 5-Bencil-7-(4-metil-benzoil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona

C. Métodos de Uso

Mientras que no se desea quedar ligado a cualquier teoría particular, se considera que los compuestos y composiciones de la presente invención proporcionan un efecto terapéutico inhibiendo la unión de SDF-1 y/o I-TAC al receptor CCXCKR2. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos en un mamífero en el que la inhibición de la unión de SDF-1 y/o I-TAC al receptor CCKCR2 proporcionaría un efecto terapéutico. Las enfermedades y trastornos que se pueden tratar por los compuestos o composiciones de la presente invención incluyen cáncer, inflamación, infectividad de VIH, trastornos de células madre/progenitoras, entre otros. En particular, se sabe que SDF-1 proporciona una diana para interferir con el desarrollo o propagación de células cancerosas en un mamífero, tal como un ser humano. La inhibición de la unión de I-TAC al receptor CCXCKR2 evita la formación de tumores vascularizados. Poniendo en contacto las composiciones

descritas anteriormente con una célula cancerosa que expresa el receptor CCXCKR2, la respuesta que de otro modo activaría en las células cancerosas se puede reducir. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a métodos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, particularmente cáncer de tumores sólidos, más particularmente cáncer de mama.

Como se determina por la unión de SDF-1 radiomarcado y el desplazamiento de I-TAC, CCXCKR2 se expresó preferencialmente en células humanas transformadas. En la Tabla 3 se incluyen los tipos tisulares en los que se expresó CCXCKR2 (CCXCKR2⁺) así como los tipos tisulares en los que no se expresó CCXCKR2 (CCXCKR2⁻).

Tabla 3

CCXCKR2 ⁺	CCXCKR2 ⁻
Adenocarcinoma Cervical Humano	Progenitores Adultos de Ratón Normales (derivados BM + & CD34 + c-kit)
Adenocarcinoma Humano, Glándula Mamaria	Leucemia Linfoblástica Aguda Humana, Células T
Linfoma de Burkitt Humano, Linfocitos B	Médula Ósea Murina Normal
Glioblastoma Multiforme Humano, Cerebro	Thimo Murino Normal
Carcinoma Humano, Próstata	Pulmón Murino Normal
Leucemia Linfoblástica Murina, Linfocitos B	Bazo Murino Normal
Tumor de Glándula Mamaria Murino	Hígado Murino Normal
Hígado Fetal Murino Normal	PBL Murino Normal
Cerebro de Ratón Normal	PBL Humano Normal
Riñón de Ratón Normal	Corazón Murino Normal, Páncreas Murino Normal

En una realización un método preferido para inhibir la unión de las quimiocinas SDF-1 y/o I-TAC a un receptor CCXCKR2 incluye poner en contacto uno o más de los compuestos mencionados anteriormente con una célula que expresa el receptor CCXCKR2 durante un tiempo suficiente para

inhibir la unión de estas quimiocinas al receptor CCXCKR2.

Métodos de Tratar el Cáncer

Más específicamente, la expresión también proporciona un método para tratar el cáncer. Un método preferido para tratar el cáncer, incluye la
5 administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos mencionados anteriormente (o sales de los mismos) a un paciente con cáncer durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.

Para el tratamiento, las composiciones de la presente invención se pueden administrar por inyección o infusión oral, parenteral (por ejemplo
10 intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), por vías de administración por pulverizador de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular solas o juntas, en formulaciones unitarias de dosificación adecuada que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no
15 tóxicos apropiados para cada vía de administración.

Además de primates, tales como seres humanos, se puede tratar una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratar mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras
20 especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murinas. Sin embargo, el método también se puede practicar en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

Los ensayos *in vivo* convencionales que demuestran que las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento del
25 cáncer incluyen los descritas en Bertolini, F., *et al.*, Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma. Blood, N° 1, Vol. 96, pág. 282-87 (1 de julio 2000); Pengnian, L, Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-s receptor tyrosine
30 kinase Tie2, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pág. 8829-34 (Julio 1998); y Pulaski, B. Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, and CD80 for Immunotherapy of Advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model. Cancer Research, Vol. 60, pág. 2710-15 (15 de
35 mayo, 2000).

En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren modulación de receptor de quimiocinas un nivel de dosificación apropiado estará generalmente entre aproximadamente 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que se puede administrar en dosis múltiples o individuales.

- 5 Preferiblemente, el nivel de dosificación estará entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede estar aproximadamente de 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 10 mg/kg por día o aproximadamente de 0,1 a 5 mg/kg por día.
- 10 Dentro de este intervalo de la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0,
- 15 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

- Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y frecuencia
- 20 de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, características hereditarias, salud general, sexo y dieta del sujeto, así como el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción,
- 25 combinación farmacológica y la gravedad de la afección particular para el sujeto que experimenta terapia.

- Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar cánceres y enfermedades o afecciones
- 30 asociadas con la señalización de CCXCKR2. Dichos fármacos distintos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad de la misma usada normalmente para este fin, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o
- 35 más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene

dichos fármacos distintos además del compuesto o composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos pueden estar combinados con un compuesto o composición de la presente invención, administrado por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: cisplatina, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, carmustina, carboplatino, vincristina, vinblastina, tiotepa, lomustina, semustina, 5-fluorouracilo y citarabina. La relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un segundo agente anticanceroso, la relación del peso del compuesto de la presente invención respecto al segundo agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Métodos para Tratar la Inflamación

Todavía adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de la inflamación y se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden requerir el tratamiento antes, después o de manera simultánea con el tratamiento del cáncer o inflamación con los presentes compuestos. Por consiguiente, las composiciones y métodos de combinación también son un componente de la presente invención para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tal como trastornos inflamatorios o autoinmunes, afecciones y enfermedades, que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma y las patologías indicadas anteriormente.

Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de la inflamación o

autoinmunidad o por ejemplo artritis asociada con pérdida de hueso, se pueden usar las presentes composiciones y compuestos junto con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, inhibidor de lipogenasa, tal como un inhibidor de lipogenasa 5, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa 2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de interleucina 1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocina, por ejemplo con un compuesto tal como un acetamidofeno, aspirina, codeína, fenantilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap y similares. De manera similar, los presentes composiciones y compuestos se pueden administrar con un analgésico enumerado anteriormente; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de magnesio o aluminio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo desoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético y una antihistamina sedante o no sedante.

Como se indica, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y composiciones de la presente invención. Dichos fármacos distintos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usadas normalmente para este fin, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos distintos además del compuesto o composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más agentes terapéuticos o ingredientes activos distintos, además de un compuesto o composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden estar combinados con un compuesto o composición de la presente invención, administrados por

separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, , salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores tales como

5 ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506 y micofenolato, por ejemplo, mofetil micofenolato (CellCept®); (d) antihistaminas (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina,

10 clorfeniramina, dexcloifeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxicina, metdilazina, prometacina, trimepracina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetiricina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos (por

15 ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos

20 (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprocina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina,

25 acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por

30 ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalacina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib

35 (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos

de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel®), (k) terapias de anticuerpos tales como ortoclona (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, 5 CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, (n) agentes queratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de vitamina D₃, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos de esclerosis múltiple tales como 10 interferón β -1 β (Betaseron®), interferón (β -1 α) (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (*por ejemplo*, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo; hidroxiclороquina; D-penicilamina; antimetabolitos tales como azatioprina, 6- 15 mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN tales como hidroxiurea y disruptores de microtúbulos tales como colchicina. La relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, 20 cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE la relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al AINE generalmente variará aproximadamente de 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente aproximadamente de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes 25 activos estarán generalmente también dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Método de Tratamiento de la Infectividad de VIH

Además adicionalmente, los compuestos y composiciones de la 30 presente invención son útiles para el tratamiento (profiláctico, curativo o paliativo) de la infectividad de VIH y se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden requerir tratamiento antes, después o de manera simultánea con el tratamiento de la infectividad de VIH con los presentes compuestos.

En determinados aspectos, en el tratamiento de la infectividad de VIH, un nivel de dosificación apropiado estará generalmente aproximadamente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se pueden administrar en dosis individuales o múltiples. Se entenderá, sin embargo, que el

5 nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular variará y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción,

10 combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular y el hospedador que recibe la terapia.

En el alcance de la invención se incluyen realizaciones que comprenden la coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales y composiciones que contienen un compuesto de la

15 invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dicha terapia de combinación es especialmente útil para la prevención y/o tratamiento de la infección por VIH y retrovirus relacionados que pueden evolucionar rápidamente en cepas resistentes a cualquier monoterapia. Como alternativa, puede ser deseable que agentes terapéuticos adicionales traten enfermedades

20 y afecciones que sean el resultado o acompañen la enfermedad a tratar con el compuesto de la invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección por VIH o una infección retroviral relacionada, puede ser deseable para tratar adicionalmente infecciones oportunistas, neoplasmas y otras afecciones que se producen como un resultado del estado inmunocomprometido del paciente a

25 tratar.

Las combinaciones preferidas de la invención incluyen tratamientos simultáneos secuenciales con un compuesto de la invención y uno o más: (a) inhibidores de transcriptasa inversa tales como abacavir, adefovir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina; (b) inhibidores de

30 transcriptasa inversa no nucleósidos tales como capavirina, delavirdina, efavirenz y nevirapina; (c) inhibidores de proteasa de VIH tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; (d) antagonistas de CCR5 tales como TAK-779 o UK-427,857; (e) antagonistas de CXCR4 tales como AMD-3100; (f) inhibidores de integrasa, tales como L-870,810 o S-1360; (g) inhibidores de la

35 fusión viral tales como T-20; (h) fármacos en investigación tales como trizivir,

KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125; (i) agentes antifúngicos, tales como fluconazol, itraconazol o voriconazol o (j) agentes antibacterianos tales como azitromicina.

5 *Método para Tratar Trastornos de Movilización de Células Madre/Progenitoras*

Además adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos de movilización diferenciación de células madre/progenitoras usando procedimientos y protocolos como se describe en el documento WO05/000333.

10 Las condiciones típicas que se pueden mejorar o beneficiar por otro lado incluyen trastornos hematopoyéticos, tales como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos y déficit hematopoyéticos por quimioterapia o terapia por radiación. Además adicionalmente, los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden usar aumentando el éxito
15 de un trasplante durante y después de los tratamientos inmunosupresores así como en la curación de heridas más eficaz y tratamiento de infecciones bacterianas.

En el tratamiento o prevención de los trastornos de movilización de células madre o progenitoras un nivel de dosificación apropiado generalmente
20 estará aproximadamente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que se pueden administrar en dosis individuales o múltiples. Los compuestos se pueden administrar como una dosis individual, una dosis con el tiempo, como en la administración i.v. o transdérmica o en dosis múltiples. Los compuestos de la invención también se pueden usar en
25 protocolos de tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que se usen después para reponer las células sanguíneas del sujeto. El tratamiento *ex vivo* se puede realizar en células autólogas extraídas de sangre periférica o médula ósea o de haloinjertos de donantes compatibles.

Los presentes compuestos se pueden combinar con otros compuestos y
30 composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden requerir tratamiento antes, después o de manera simultánea con el tratamiento del trastorno de células madre/progenitoras con los presentes compuestos. Por consiguiente, las composiciones y métodos de combinación también son un componente de la presente invención para prevenir y tratar la afección o
35 enfermedad de interés.

En una realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se expone en las Tablas 1 y 2 son de interés particular para su uso en los métodos descritos para la presente invención.

IV. Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Los espectros de RMN ^1H se registraron en un
10 espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. Los picos significativos se proporcionan en relación con TMS y se contabilizan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuatriplete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se indican como la proporción de la sobrecarga de masas seguido de la abundancia relativa de
15 cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se indica un valor m/e único para el ion M+H (o, cuando se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopo se corresponden con la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electronebulización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas por
20 electronebulización MSD de Hewlett-Packard usando el análisis por HPLC HP1100 para la administración de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol en 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de administración en el espectrómetro de masas, que escaneó de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos podrán analizarse en el modo ESI positivo,
25 usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como el disolvente de administración. Los compuestos proporcionados a continuación también pueden analizarse en el modo ESI negativo, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de administración.

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y a lo largo de la
30 descripción de la invención: ta, temperatura ambiente; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; TFA, ácido trifluoroacético; LC-MSD, cromatografía líquida/detector selectivo de masas; LC-MS, cromatografía líquida/espectrómetro de masas; Pd_2dba_3 , tris(dibencilidenoacetona)dipaladio; THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida o *N,N*-dimetilformamida; DCM,
35 diclorometano; DMSO, dimetilsulfóxido; TLC, cromatografía de capa fina;

KHMDS, hexametildisilazano potásico; ES, electronebulización; sat., saturado.

Los compuestos dentro del alcance de esta invención pueden sintetizarse como se describe a continuación, usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la materia. Un experto en la materia también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de esta invención, y que los enfoques descritos dentro del objeto de este documento no son exhaustivos, pero proporcionan rutas de aplicación general y práctica para los compuestos de interés.

Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de estos compuestos.

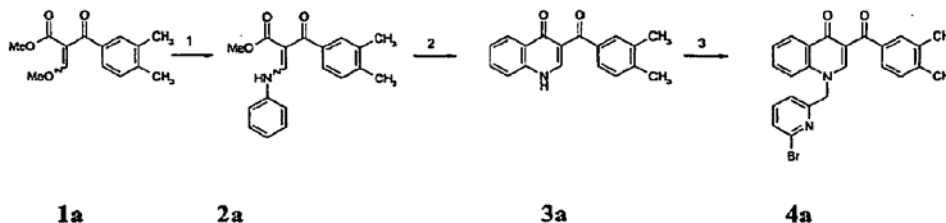
La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para la síntesis de los compuestos clave en este texto conduce a las moléculas que se describen por los datos físicos de identificación de las mismas así como por las representaciones estructurales asociadas con ellas.

Estos expertos en la materia también reconoceran que durante los procedimientos de tratamiento convencionales en química orgánica, se usan frecuentemente ácidos y bases. A menudo, se producen sales de los compuestos de partida, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

Los ejemplos 2, 4-6, 8, 12, 13, 17, 19-22, 24, 25, 27, 31, 33-35, 37, 43-46, 48, 75, 76, 79, 81, 82, 134-140, 142, 170, 171, 178, 179, 206 y 219-221 se muestran para fines comparativos.

Ejemplo 1

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (4a).



Etapas: Síntesis de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-fenilamino-acrílico (2a)

El éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico 1a en

bruto (13,7 g, 55:1 mmol) y la anilina (5,12 g, 55,1 mmol) se calentaron puros a 100°C durante 30 minutos, después se enfriaron a la temperatura ambiente y se recrystalizaron a partir de diclorometano/hexano para producir 7,94 g del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-fenilamino-acrílico 2a en forma de un sólido cristalino de color amarillo: LC-MSD, m/z para $C_{19}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+$ = 310,4; tiempo de retención de HPLC: 2,8 min.

Etapa 2: Síntesis del éster metílico del ácido 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (3a)

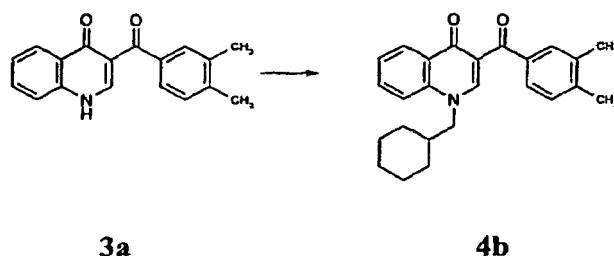
El éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-fenilamino-acrílico 2a (7,00 g, 22,6 mmol) (preparado como se describe por Silin, O.V.; *et al.* Heterocycles, 2004, 63, 1883-90) se calentó a 260°C en 150 ml de difenil éter durante 6 h, después se enfrió y a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de hexano. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano para dar 5,06 g de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a en forma de cristales de color blanquecino: LC-MSD, m/z para $C_{18}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ = 278,4; tiempo de retención de HPLC: 1,7 min.

Etapa 3: Síntesis de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (4a)

Se suspendió la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (1,20 g, 4,32 mmol) 3a en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida seguido de la adición de hidruro sódico al 60% (207 mg, 5,18 mmol). Después de aproximadamente 5 minutos, se añadió 2-bromometil-6-metil-piridina (1,30 g, 5,18 mmol) y la mezcla se agitó a la ta durante 12 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de agua y el precipitado se retiró por filtración. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-80% en hexano produjo 1,82 g del producto 4a en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+$ = 447,4, 449,4; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 5,5 (s, 2H), 6,9-7,0 (m, 1 H), 7,1-7,2 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,4-7,55 (m, 3 H), 7,55-7,7 (m, 3 H), 8,3 (s, 1 H), 8,4-8,5 (m, 1 H).

Ejemplo 2

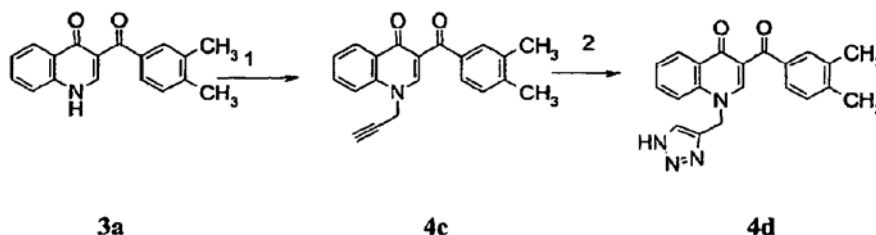
Preparación de 1-ciclohexilmetil-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (4b).



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Se combinaron 63 mg (0,23 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 12 mg (0,30 mmol) de hidruro sódico al 60%, 52 mg (0,30 mmol) de bromuro de ciclohexilmetilo y 0,9 ml de *N,N*-dimetilformamida a 90°C durante 5 h. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-75% en hexano produjo 50 mg del producto 4b en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₅H₂₇NO₂ [M+H]⁺ = 374,6; tiempo de retención de HPLC: 2,8 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,0-1,3 (m, 6 H), 1,7-1,85 (m, 4 H), 1,9-2,0 (m, 1 H), 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 4,0-4,05 (m, 2H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H), 7,5-7,6 (m, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,45-8,5 (m, 1 H).

Ejemplo 3

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-quinolin4-ona (4d).



Etapa 1: Síntesis de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-prop-2-inil-1*H*-quinolin-4-ona (4c)

El compuesto 4c se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 60 mg (0,22 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 10 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico al 60% y 39 mg (0,26 mmol) de bromuro de propargilo al 80% en tolueno en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agitaron a ta durante 2 h. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-100% en hexano produjo 62 mg del producto 4d en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₁H₁₇NO₂ [M+H]⁺ = 316,5; tiempo de retención de HPLC:

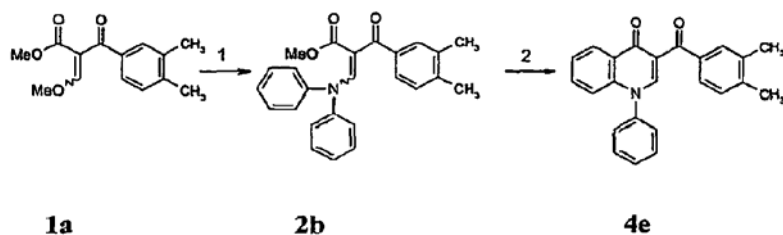
2,1 min.

Etapla 2: Síntesis de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4d)

Se combinaron 29 mg (0,092 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-prop-
 5 2-inil-1*H*-quinolin-4-ona 4c (preparada como se describe por Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987,351), 19 mg (0,11 mmol) de éster azidometílico del ácido *terc*-butil-carbámico, 5,0 mg (0,078 mmol) de polvo de cobre y 2,0 mg (0,008 mmol) de sulfato de cobre (II) pentahidrato en una mezcla de 0,5 ml de *terc*-butanol y 0,2 ml de agua y se agitaron a 80°C durante 4 h. Después, a esta mezcla se le
 10 añadieron 70 mg (1,75 mmol) de hidróxido sódico en 1 ml de agua y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante otra hora. La mezcla se filtró y se purificó usando HPLC de fase inversa (fase móvil con un gradiente de acetonitrilo al 15-80% en 50 min). La liofilización de las fracciones de HPLC que contenían el 4d purificado proporcionaron 18 mg de un producto de color amarillo claro en
 15 forma de la sal trifluoroacetato: LC-MSD, m/z para C₂₁H₁₈N₄O₂, [M+H]⁺ = 359,5; tiempo de retención de HPLC: 1,5 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 6,7 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,45-7,5 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 3H), 8,4-8,5 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 4

20 Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona (4e).



Etapla 1: Síntesis de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-difenilamino-acrílico (2b)

El compuesto 2b se preparó siguiendo el procedimiento que se ha
 25 descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 1,08 g (4,36 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico en bruto y 738 mg (4,36 mmol) de difenilamina. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-40% en hexano) para producir 955 mg del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-difenilamino-
 30 acrílico 2b en forma de un sólido cristalino de color amarillo: LC-MSD, m/z para

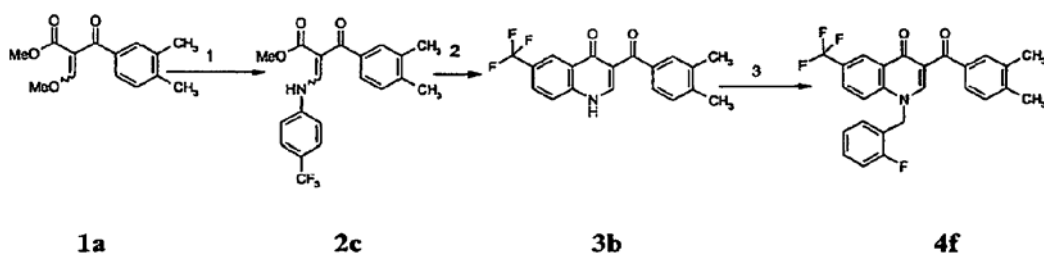
$C_{25}H_{24}NO_3$, $[M+H]^+ = 386,5$, tiempo de retención: 2,9 min.

Etapa 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona (4e)

El éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-difenilamino-acrílico 2b (450 mg, 1,27 mmol) se calentó en 2 ml de ácido polifosfórico a 90°C durante 1 h y después se inactivó usando agua/diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-100% en hexano) para producir 26 mg de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-fenil-1*H*-quinolin-4-ona 4e en forma de un sólido cristalino de color amarillo oscuro: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}NO_2$, $[M+H]^+ = 354,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 7,0-7,1 (m, 1 H), 7,1-7,2 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 7,5-7,7 (m, 4 H), 7,7 (s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,4-8,5 (m, 1 H).

Ejemplo 5

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona (4f)



Etapa 1: Síntesis de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-acrílico (2c)

El compuesto 2c se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 598 mg (2,41 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico 1a en bruto y 427 mg (2,65 mmol) de 4-trifluorometil-fenilamina. El producto 2c se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-40% en hexano) para producir 151 mg de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-acrílico en forma de un sólido cristalino de color amarillo: LC-MSD, m/z para $C_{20}H_{18}F_3NO_3$ $[M+H]^+ = 378,5$; tiempo de retención de HPLC: 3,0 min.

Etapa 2: Síntesis de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona

El éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-acrílico 2c (151 mg, 0,40 mmol) se calentó a la temperatura de

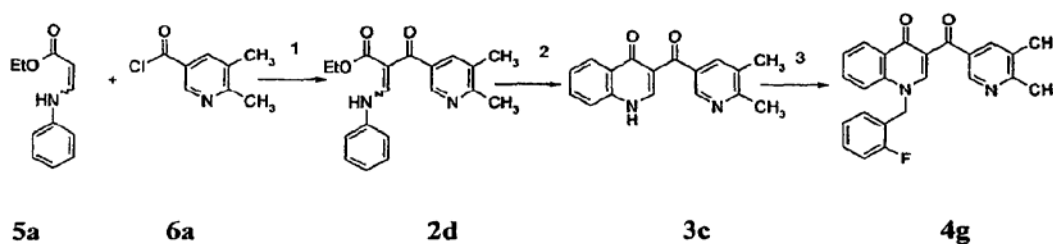
reflujo en 5 ml de nitrobenzeno durante 3 h, después se enfrió y se añadieron 10 ml de hexano. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. El producto en bruto se lavó con hexano para dar 115 mg de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona en forma de cristales de color blanquecino 3b: LC-MSD, m/z para C₁₉H₁₄F₃NO₂, [M+H]⁺ = 346,4; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

Etapas 3: Síntesis de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona (4f)

Se preparó el compuesto 4f siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 55 mg (0,16 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona 3b, 8 mg (0,21 mmol) de hidruro sódico al 60% y 40 mg (0,21 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida a ta durante 16 h. La cromatografía ultrarrápida del producto en bruto usando acetato de etilo al 10-80% en hexano produjo 58 mg del producto 4f en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₆H₁₉F₄NO₂ [M+H]⁺ = 454,5; tiempo de retención de HPLC: 2,9 min: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 5,5 (s, 2H), 7,05-7,2 (m, 4 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,5-7,6 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,8-7,85 (m, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,75-8,8 (m, 1 H).

Ejemplo 6

Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4 g).



Etapas 1: Síntesis de éster etílico del ácido 2-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-3-fenilamino-acrílico (2d)

Se disolvieron 3,31 g (16,0 mmol) del clorhidrato de cloruro de 5,6-dimetil-nicotinoilo 6a (preparado como se describe por Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351) en 35 ml de tetrahidrofurano seco y se enfriaron a -10°C en una atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le añadieron 1,60 g (40,0 mmol) de hidruro sódico al 60% y la mezcla se agitó durante 15 minutos

seguido de la adición de 3,06 g (16,0 mmol) del éster etílico del ácido 3-fenilamino-acrílico 5a. La mezcla se agitó a -10°C durante 2 horas seguido de la adición de 100 ml de agua a la mezcla de reacción. El producto se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-75% en hexano) produjo 400 mg del éster etílico del ácido 2-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-3-fenilamino-acrílico 2d en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 2: Síntesis de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (3c)

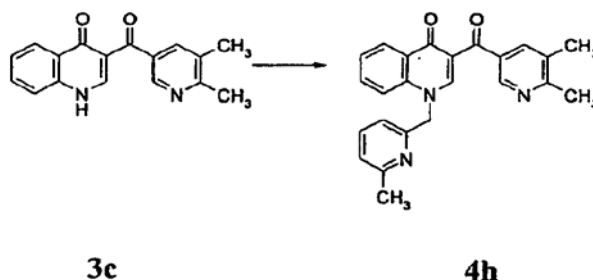
Se preparó el compuesto 3c siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 400 mg (1,23 mmol) del éster etílico del ácido 2-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-3-fenilamino-acrílico 2d y 50 ml de difenil éter. El tiempo de reacción fue de 1 h. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 60-100% en hexano seguido de metanol al 0-25% en acetato de etilo produjo 201 mg del producto 3c en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MSD, m/z para C₁₇H₁₄N₂O₇ [M+H]⁺ = 279,4; tiempo de retención de HPLC: 0,25 min.

Etapas 3: Síntesis de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4 g)

El compuesto 4g se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Se combinaron 63 mg (0,23 mmol) de la 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3c, 11 mg (0,27 mmol) de hidruro sódico al 60% y 51 mg (0,27 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida a la ta durante 1 h. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa, fase móvil con un gradiente de acetonitrilo al 10-70% en 50 min. Las fracciones de HPLC que contenían producto puro se combinaron y las soluciones combinadas se liofilizaron con 1 ml de HCl 1 M para dar 82 mg del sólido de color amarillo pálido 4g en forma de su sal HCl: LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₉FN₂O₂ [M+H]⁺ = 387,5; tiempo de retención de HPLC: 1,2 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3 H), 2,9 (s, 3 H), 5,55 (s, 2 H), 7,05-7,2 (m, 3 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 8,35-8,45 (m, 2 H), 8,6 (s, 1 H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 7

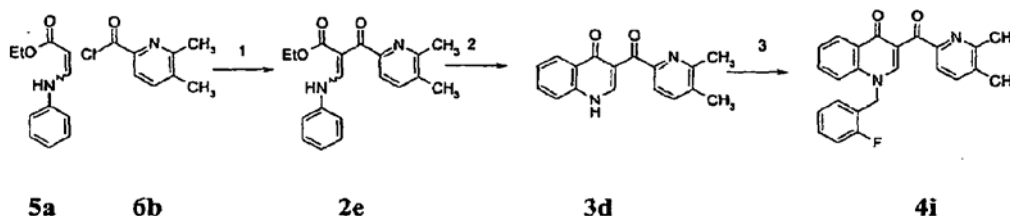
Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4h).



Se preparó el compuesto 4h siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se agitaron 65 mg (0,23 mmol) de la 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3c, 11 mg (0,28 mmol) de hidruro sódico al 60% y 52 mg (0,28 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina (preparada como se describe por Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351) en 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida a la ta durante 2 h. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa, fase movil con un gradiente de acetonitrilo del 10-70% en 50 min. Las fracciones de HPLC que contenían el producto puro 4h se liofilizaron para dar 41 mg de un sólido de color blanco en forma de sal trifluoroacetato: LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₁N₃O₂ [M+H]⁺ = 384,5; tiempo de retención de HPLC: 0,4 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,5 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

Ejemplo 8

Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4i).



Etapa 1: Éster etílico del ácido 2-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-3-fenilamino-acrílico (2e)

Se preparó el compuesto 2e siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 6 usando 2,28 g (11,0 mmol) de clorhidrato de cloruro de 5,6-dimetil-piridin-2-carbonilo (preparado como se describe por Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351), 1,91 g (10,0 mmol) de éster etílico del

ácido 3-fenilamino-acrílico, 1,08 g (27,0 mmol) de hidruro sódico al 60% y 25 ml de tetrahidrofurano. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-80% en hexano produjo 575 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{19}H_{20}N_2O_3$ $[M+H]^+$ = 325,5; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Etapa 2: 3-(5,6-Dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (3d)

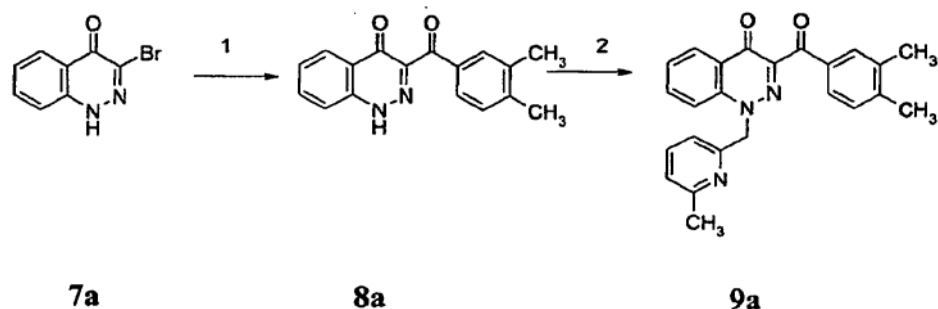
El compuesto 3d se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 575 mg (1,77 mmol) del éster etílico del ácido 2-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-3-fenilamino-acrílico 2e y 30 ml de difenil éter. El tiempo de reacción fue de 2 h. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 50-100% en hexano seguido de metanol al 0-30% en acetato de etilo produjo 100 mg del producto 3d en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MSD, m/z para $C_{17}H_{14}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 279,4; tiempo de retención de HPLC: 0,4 min.

Etapa 3: 3-(5,6-Dimetil-piridin-2-carbonil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4i)

Se preparó el compuesto 4i siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 32 mg (0,12 mmol) de la 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3d, 6 mg (0,14 mmol) de hidruro sódico al 60% y 26 mg (0,14 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agitaron a la ta durante 2 h. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa, fase movil con un gradiente de acetonitrilo del 10-70% en 50 min. Las fracciones de HPLC que contienen producto puro se liofilizaron para dar 43 mg de un sólido de color amarillo claro 4i en forma de sal trifluoroacetato: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ = 387,5; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,5 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 5,7 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 1 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (m, 1 H), 8,1-8,2 (m, 1 H), 8,5-8,6 (m, 1 H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 9

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-cinnolin-4-ona (9a).



Etap 1: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1*H*-cinnolin-4-ona (8a)

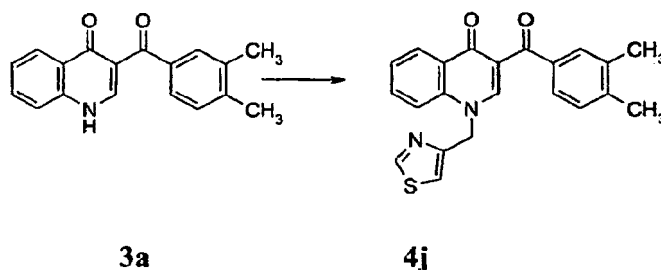
Se agitaron 1,49 g (6,61 mmol) de la 3-bromo-1*H*-cinnolin-4-ona 7a (preparada como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.379.929),
 2,48 g (16,5 mmol) de ácido 3,4-dimetilfenilborónico, 4,57 g (33,1 mmol) de
 5 carbonato potásico y 464 mg (0,661 mmol) de dicloruro de
 bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 50 ml de anisol a 150°C en una atmósfera de
 monóxido de carbono durante 3 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró
 al vacío. La cromatografía ultrarrápida del producto en bruto 8a usando acetato
 10 de etilo al 10-80% en hexano para dar 78 mg del producto en forma de un
 sólido de color blanquecino: LC-MSD, m/z para C₁₇H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ = 279,1;
 tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Etap 2: 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-cinnolin-4-ona (9a)

15 El compuesto 9a se preparó siguiendo el procedimiento que se ha
 descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron
 36 mg (0,13 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-cinnolin-4-ona 8a, 7 mg
 (0,17 mmol) de hidruro sódico al 60% y 33 mg (0,17 mmol) de 2-bromometil-6-
 metil-piridina en 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida a la ta durante 3 h. El producto
 20 se purificó usando HPLC de fase inversa, fase móvil con un gradiente de
 acetonitrilo al 10-70% en 50 min. Las fracciones de HPLC que contenían
 producto puro se combinaron y se liofilizaron para dar 34 mg de un sólido de
 color amarillo claro 9a en forma de la sal trifluoroacetato: LC-MSD, m/z para
 C₂₄H₂₁N₃O₂ [M+H]⁺ = 384,5; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min; es RMN
 25 (400 MHz, CDCl₃): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 6,1 (s, 2H), 7,15-
 7,2 (m, 1 H), 7,25-7,3 (m, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,6-7,7 (m, 3 H), 7,7-7,8 (m,
 1 H), 8,0-8,1 (m, 1 H), 8,3-8,4 (m, 1 H).

Ejemplo 10

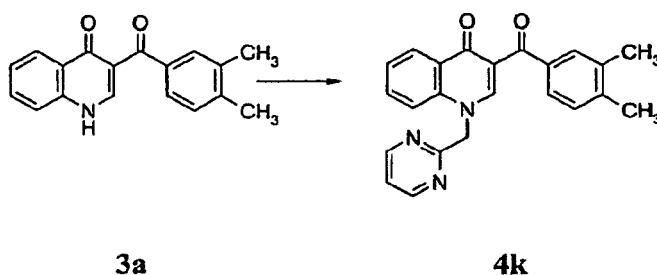
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-tiazol-4-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona (4j).



Se preparó el compuesto 4j siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 50 mg (0,18 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 19 mg (0,47 mmol) de hidruro sódico al 60% y 40 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de 4-clorometil tiazol en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida y se agitaron a 70°C durante 2 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 54 mg del producto en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para C₂₂H₁₈N₂O₂S [M+H]⁺ = 375,5; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 5,6 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 2 H), 7,4-7,5 (m, 1 H), 7,5-7,6 (m, 2 H), 7,6-7,7 (m, 2 H), 8,3 (s, 1 H), 8,45-8,5 (m, 1 H), 8,8-8,85 (m, 1 H).

15 Ejemplo 11

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-pirimidin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona (4k).

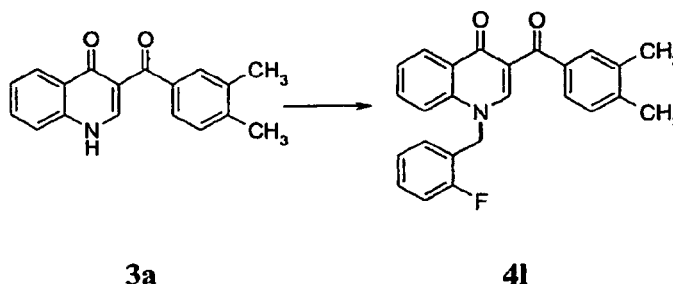


Se preparó el compuesto 4k siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 97 mg (0,35 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 18 mg (0,45 mmol) de hidruro sódico al 60% y 66 mg (0,51 mmol) de 2-clorometil pirimidina (preparada como se describe por Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351) en 1 ml

de *N,N*-dimetilformamida y se calentaron a 80°C durante 2 h. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa (fase móvil con un gradiente de acetonitrilo al 10-50% en 50 min), para dar 57 mg de un sólido de color amarillo claro 4k en forma de sal trifluoroacetato: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 370,5; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,3 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 5,6 (s, 2 H), 7,15-7,2 (m, 1 H), 7,25-7,3 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 1 H), 7,5-7,55 (m, 1 H), 7,6-7,7 (m, 3 H), 8,4-8,5 (m, 2 H), 8,7-8,75 (m, 2 H).

Ejemplo 12

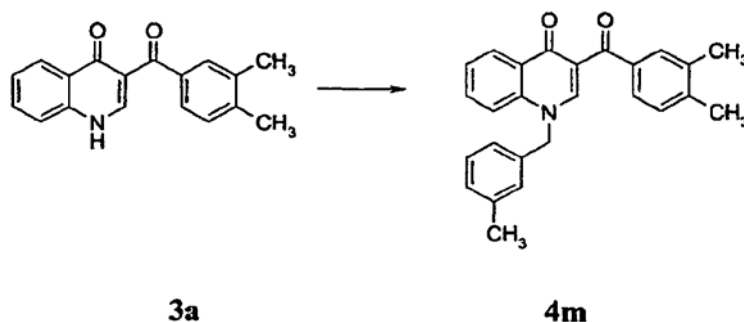
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona (41).



En 3 ml de dimetilformamida anhidra se suspendieron 16 mg (0,4 mmol) de hidruro sódico (60%), se añadieron 86 mg (0,31 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3a y la mezcla se agitó a la ta. Después de 30 minutos se añadieron 75,6 mg (0,40 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. El producto en bruto precipitado se aisló por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 25 mg del sólido incoloro 41: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}FNO_2$ $[M+H]^+$ = 386,4, $[M+2H]^+$ = 387,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,526 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,2-2,3 (d, 6 H), 5,7 (s, 2 H), 7,1-7,3 (m, 4 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,6-7,66 (d, 1 H), 7,67-7,74 (t, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 13

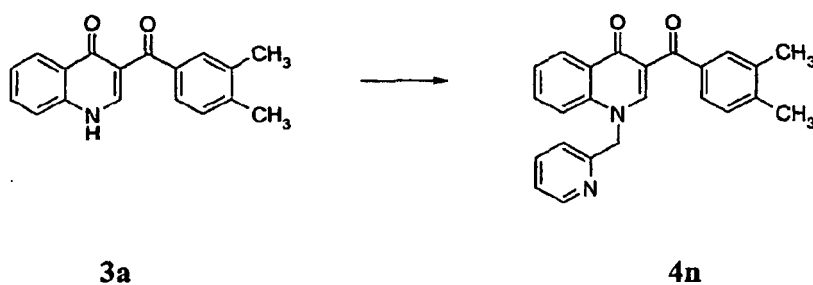
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona (4m).



El compuesto 4m se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,4 mmol) de hidruro sódico (60%), 86 mg (0,31 mmol) de la 3-(3, 4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona 3a, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 74,0 mg (0,40 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto 4m se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 55 mg de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{23}NO_2$, $[M+H]^+$: 382,5, $[M+H]^+$: 383,5; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,628 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,3-2,4 (t, 9 H), 5,4 (s, 2 H), 7,0 (d, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,4 (t, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H).

Ejemplo 14

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (4n).

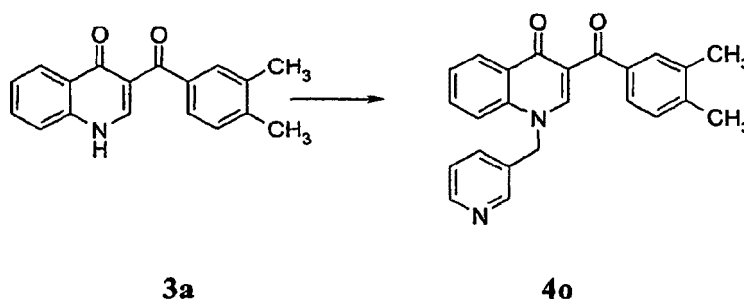


Se preparó el compuesto 4n siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 32 mg (0,8 mmol) de hidruro sódico (60%), 86 mg (0,31 mmol) de 3-(3,4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 101,2 mg (0,40 mmol) de bromhidrato de 2-bromometilpiridina. El producto en bruto 4n se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 32 mg de un sólido de color amarillo

claro (29%): LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369,4$, $[M+2H]^+ = 370,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,084 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,32 (d, 6 H), 5,50 (s, 2 H), 7,1 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,25-7,3 (m, 1 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,54-7,62 (m, 2 H), 7,62-7,7 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,4-8,5 (m, 1 H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 15

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-piridin-3-ilmetil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (4o).



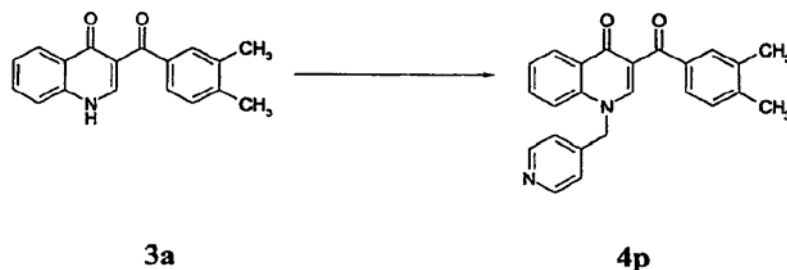
10

El compuesto 4o se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 32 mg (0,8 mmol) de hidruro sódico (60%), 86 mg (0,31 mmol) de la 3-(3,4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona 3a, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 101,2 mg (0,40 mmol) de bromhidrato de 3-bromometilpiridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 29 mg del sólido de color amarillo claro 4o: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369,4$, $[M+2H]^+ = 370,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,436 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,30 (d, 6 H), 5,4 (s, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,40 (t, 1 H), 7,52-7,64 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,58-8,64 (m, 2 H).

20

Ejemplo 16

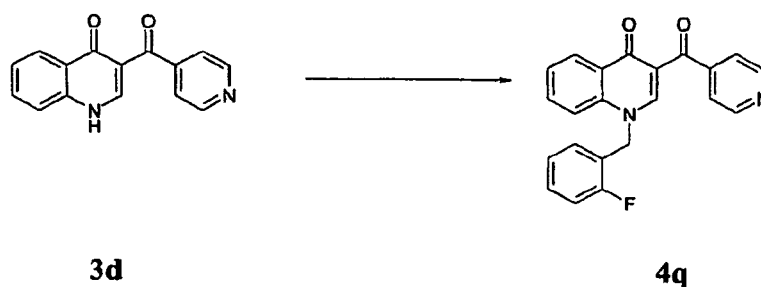
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-piridin-3-ilmetil-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (4p).



Se preparó el compuesto 4p siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 32 mg (0,8 mmol) de hidruro sódico (60%), 86 mg (0,31 mmol) de la 3-(3,4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona 3a, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 101,2 mg (0,40 mmol) de bromhidrato de 4-bromometilpiridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 27 mg del sólido de color amarillento 4p: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369,4$, $[M+2H]^+ = 370,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,334 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,30 (d, 6 H), 5,4 (s, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 7,16-7,22 (m, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,52-7,66 (m, 3 H), 8,26 (d, 1 H), 8,48 (m, 1 H), 8,58-8,64 (m, 2 H).

Ejemplo 17

Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-3-(piridin-4-carbonil)-1H-quinolin-4-ona (4q).

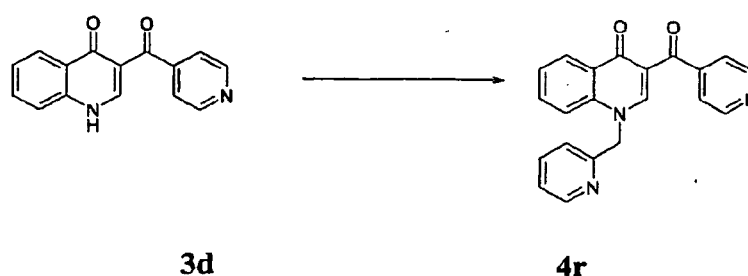


Se preparó el compuesto 4q siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 15,6 mg (0,39 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,30 mmol) de la 3-(piridin-4-carbonil)-1H-quinolin-4-ona 3d, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 73,7 mg (0,39 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 27 mg del sólido de color amarillo claro 4q: LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{15}FN_2O_2$ $[M+H]^+ = 359,4$, $[M+2H]^+ = 360,4$; HPLC de fase inversa

(gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,444 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 5,50 (s, 2 H), 7,06 (t, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H), 7,54-7,68 (m, 2 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 8,40-8,46 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,70-8,78 (m, 2 H).

5 Ejemplo 18

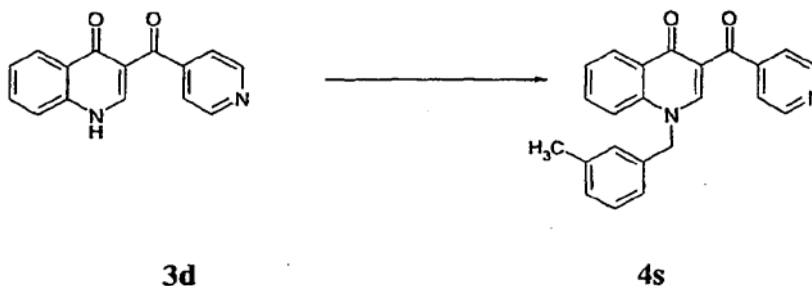
Preparación de 3-(piridin-4-carbonil)-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona (4r).



El compuesto 4r se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 21 mg (0,52 mmol) de hidruro sódico (60%), 100 mg (0,40 mmol) de 3-(piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3d, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 131 mg (0,52 mmol) de bromhidrato de 2-bromometilpiridina. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 27 mg del sólido de color amarillo claro 4r: LC-MSD, m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,5$, $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 343,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 0,321 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 5,55 (s, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 7,26-7,3 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 2 H), 7,57-7,62 (m, 3 H), 7,68 (t, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,61 (d, 2 H), 8,72-8,76 (m, 2 H).

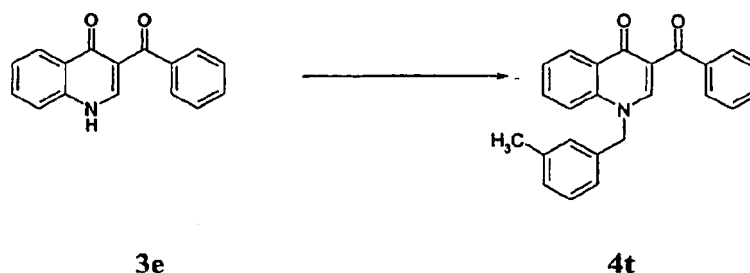
20 Ejemplo 19

Preparación de 1-(3-metil-bencil)-3-(piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4s).



El compuesto 4s se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 21 mg (0,52 mmol) de hidruro sódico (60%), 100 mg (0,40 mmol) de la 3-(piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3d, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 74,3 mg (0,52 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 55 mg de un sólido de color amarillo: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 355,4$, $[M+2H]^+ = 356,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,770 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,35 (s, 3 H), 5,42 (s, 2 H), 7,01 (d, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 7,24-7,3 (m, 1 H), 7,41-7,47 (t, 2 H), 7,56-7,66 (m, 3 H), 8,43-8,48 (m, 2 H), 8,73-8,77 (m, 2 H).

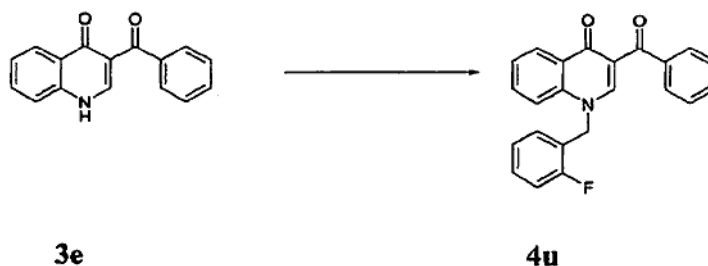
Ejemplo 20

Preparación de 3-benzoil-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4t).

El compuesto 4t se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,4 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,31 mmol) de la 3-benzoil-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3e, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 75,6 mg (0,40 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto 4t se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 45 mg de sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}NO_2$, $[M+H]^+ = 354,4$, $[M+2H]^+ = 355,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,146 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,35 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 7,00 (d, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 7,22-7,26 (m, 1 H), 7,36-7,45 (m, 4 H), 7,50-7,60 (m, 2 H), 7,82-7,86 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,44-8,48 (m, 1 H).

Ejemplo 21

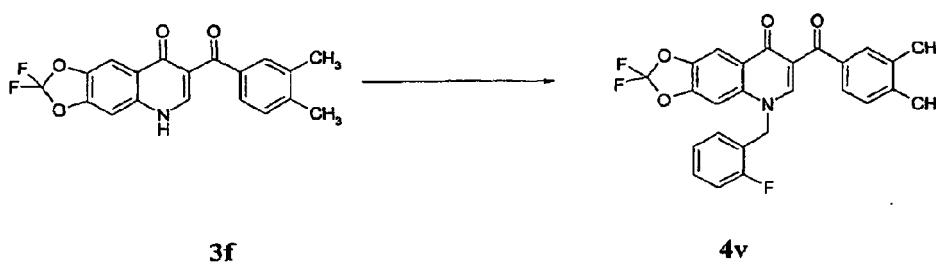
Preparación de 3-benzoil-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4u).



El compuesto 4u se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,4 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,31 mmol) de 3-benzoyl-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 74 mg (0,40 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 42 mg del sólido incoloro 4u: LC-MSD, *m/z* para C₂₃H₁₆FNO₂, [M+H]⁺ = 358,4, [M+2H]⁺ = 359,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,291 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 5,42 (s, 2 H), 7,00-7,20 (m, 3 H), 7,28-7,46 (m, 5 H), 7,51 (t, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,78-7,86 (m, 2 H), 8,32 (d, 1 H), 8,46 (m, 1 H).

Ejemplo 22

Preparación de 7-(3,4-dimetil-benzoyl)-2,2-difluoro-5-(2-fluoro-bencil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona (4v).

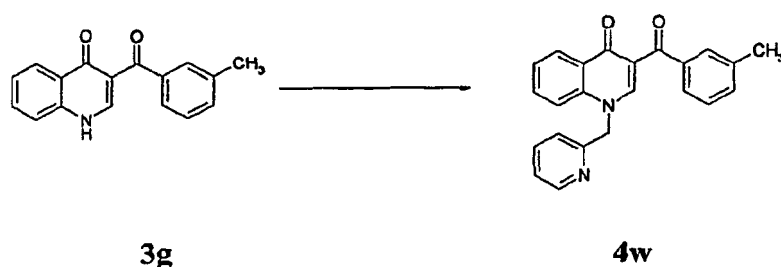


El compuesto 4v se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 10,4 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico (60%), 71 mg (0,20 mmol) de 7-(3,4-dimetil-benzoyl)-2,2-difluoro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 49,1 mg (0,26 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 29 mg de 4v en forma de un sólido incoloro: HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al

0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,922 min; LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}F_3NO_4$, $[M+H]^+ = 466,4$, $[M+2H]^+ = 467,4$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,2-2,4 (d, 6H), 5,40 (s, 2H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,52-7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 23

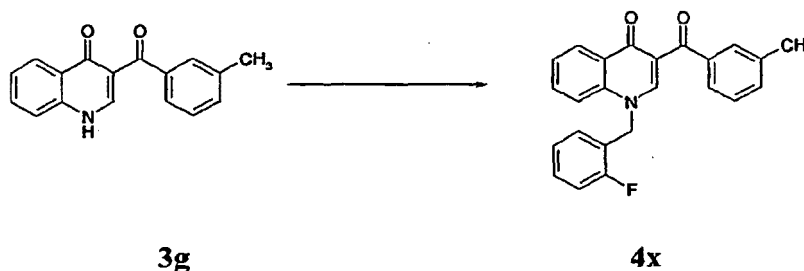
Preparación de 3-(3-metil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-1*H*-quinolin-4-ona (4w).



Se preparó el compuesto 4w siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 52 mg (1,3 mmol) de hidruro sódico (60%), 132 mg (0,5 mmol) de la 3-(3-metilbenzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3 g, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 164 mg (0,65 mmol) de bromhidrato de 2-bromometilpiridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 55 mg del sólido de color amarillo claro 4w: HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,913 min; LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 355,4$, $[M+2H]^+ = 356,4$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,40 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,35 (m, 3H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 24

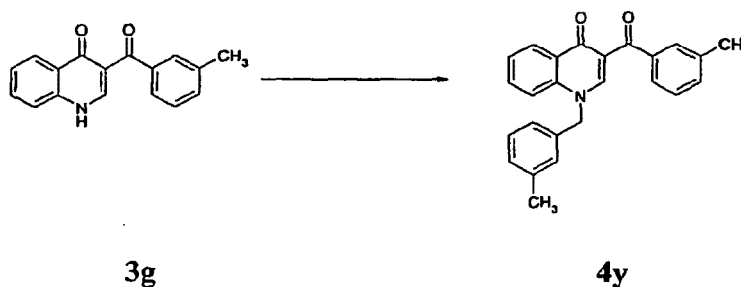
Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-3-(3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (4x).



El compuesto 4x se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%), 132 mg (0,50 mmol) de 3-(3-metilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 123 mg (0,65 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 85 mg del sólido incoloro 4x: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}FNO_2$, $[M+H]^+ = 372,4$, $[M+2H]^+ = 373,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,687 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,40 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,43-8,47 (m, 1H).

Ejemplo 25

Preparación de 3-(3-metil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1H-quinolin-4-ona (4y).

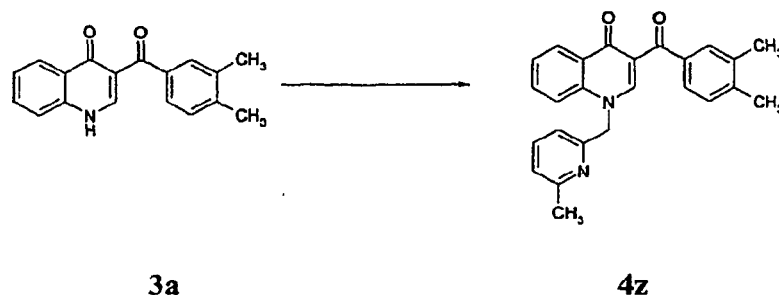


El compuesto 4y se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%), 132 mg (0,50 mmol) de 3-(3-metilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 120 mg (0,65 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 92 mg del sólido incoloro 4y: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{21}NO_2$, $[M+H]^+ = 368,5$, $[M+2H]^+ = 369,5$; HPLC de fase inversa (gradiente

de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,586 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 2,37 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 7,01 (d, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,22-7,44 (m, 5 H), 7,55-7,58 (m, 3 H), 8,29 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H).

5 Ejemplo 26

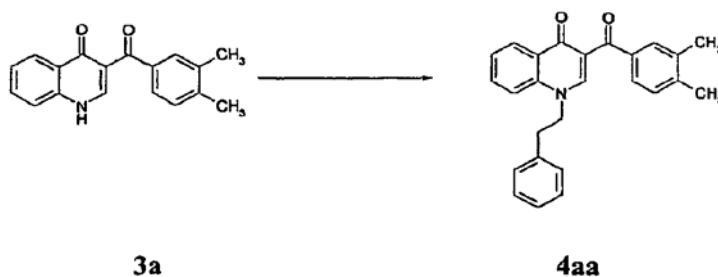
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4z).



El compuesto 4z se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 15,6 mg (0,39 mmol) de hidruro sódico (60%), 83,2 mg (0,30 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 73,0 mg (0,39 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 61 mg de un sólido incoloro 4z: LC-MSD, m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383,4$, $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 384,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,484 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 2,32 (d, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 5,42 (s, 2 H), 6,83 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 7,48-7,60 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H).

20 Ejemplo 27

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-fenetil-1*H*-quinolin-4-ona

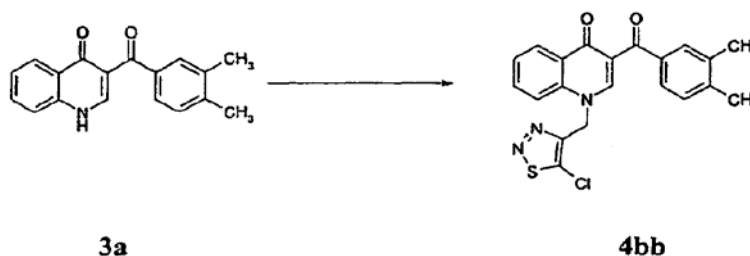


El compuesto 4aa se preparó siguiendo el procedimiento que se ha

descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%), 138,6 mg (0,50 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona **3a**, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 120,3 mg (0,65 mmol) de bromuro de fenetilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 44 mg de un sólido incoloro **4aa**: LC-MSD, m/z para C₂₆H₂₃NO₂, [M+H]⁺ = 382,5, [M+2H]⁺ = 383,5; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,551 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2,30 (d, 6H), 3,20 (t, 2H), 4,40 (t, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,53-7,58 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ejemplo 28

Preparación de 1-(5-cloro-[1,2,3]tiadiazol-4-ilmetil)-3-(3,4-dimetilbenzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (**4bb**).

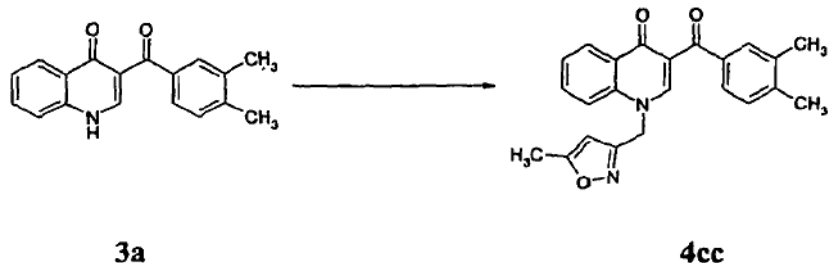


En 3 ml de dimetilformamida anhidra se suspendieron 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%) y a esta se le añadieron 138,7 mg (0,50 mmol) de 3-(3,4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona **3a**. La mezcla se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron 110 mg (0,65 mmol) de 5-cloro-4-clorometil-1,2,3-tiodiazol y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. El producto en bruto **4bb** se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporcionó 25 mg del producto **4bb** en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para C₂₁H₁₆ClN₃O₂S, [M+H]⁺ = 410,4, [M+2H]⁺ = 411,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,308 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2,32 (d, 6H), 5,72 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,42-8,48 (m, 2H).

Ejemplo 29

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-

quinolin-4-ona (4cc).



Se suspendieron 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%) en 3 ml de dimetilformamida anhidra y a éste se le añadieron 138,7 mg (0,50 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3a y la mezcla resultante se agitó a la ta durante 30 min. Después, a la solución de reacción se le añadieron 77,4 mg (0,65 mmol) de 3-clorometil-1,2,4-oxadiazol y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporcionó 55 mg de 4cc en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para C₂₃H₂₀N₂O₃, [M+H]⁺ = 373,4, [M+2H]⁺ = 374,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,639 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2,30 (d, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 5,38 (s, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,50-7,68 (m, 4 H), 8,27 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H).

Ejemplo 30

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4dd).

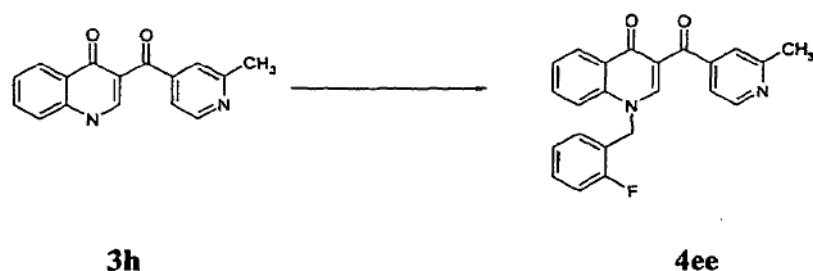


Se suspendieron 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%) en 3 ml de dimetilformamida anhidra y a éste se le añadieron 138,7 mg (0,50 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3a y la mezcla se agitó a la

ta durante 30 min. Después, se añadieron 86 mg (0,65 mmol) de 3-clorometil-5-metilisoxazol y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporcionó 52 mg del sólido incoloro 4dd: LC-MSD, m/z para $C_{21}H_{17}N_3O_3$, $[M+H]^+ = 359,4$, $[M+2H]^+ = 360,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,002 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,28 (d, 6H), 5,52 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 31

Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-3-(2-metil-piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4ee).

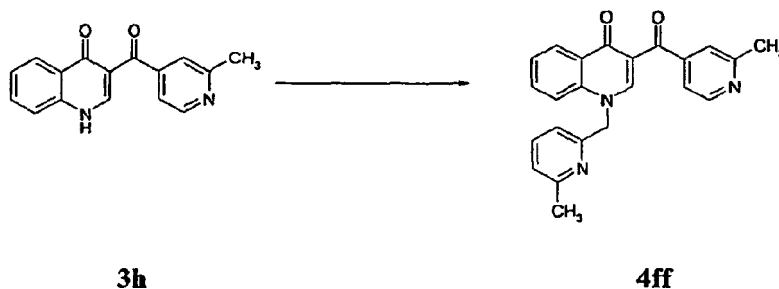


El compuesto 4ee se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 10,4 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico (60%), 53 mg (0,20 mmol) de la 3-(2-metilpiridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3h, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 49 mg (0,26 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto 4ee se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 21 mg de un sólido incoloro 4ee: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}FN_2O_2$, $[M+H]^+ = 373,5$, $[M+2H]^+ = 374,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,296 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,60 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,02-7,20 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,64 (t, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 32

Preparación de 3-(2-metil-piridin-4-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4ff).

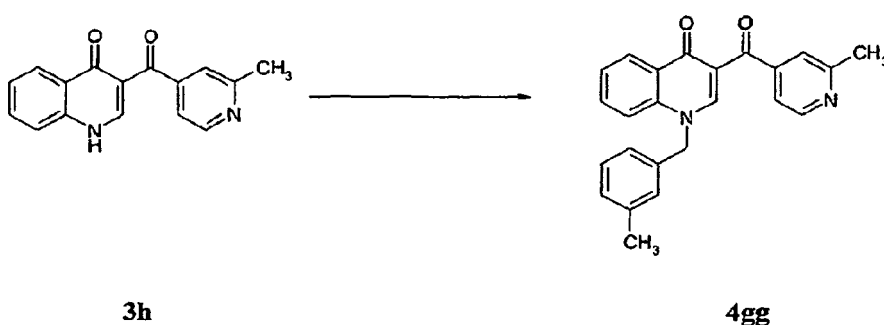
73



El compuesto 4ff se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 10,4 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico (60%), 53 mg (0,20 mmol) de la 3-(2-metilpiridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3h, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 48,7 mg (0,26 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 15 mg del sólido incoloro 4ff: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{19}N_3O_2$, $[M+H]^+ = 370,5$, $[M+2H]^+ = 371,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,976 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,57 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 5,43 (s, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,32-7,48 (m, 4 H), 7,53 (t, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,59 (d, 1 H).

Ejemplo 33

Preparación de 1-(3-metil-bencil)-3-(2-metil-piridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4 gg).



El compuesto 4gg se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 10,4 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico (60%), 53 mg (0,20 mmol) de la 3-(2-metilpiridin-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona 3h, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 48 mg (0,26 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 27 mg del sólido incoloro 4gg: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+$

= 369,5, $[M+2H]^+$ = 370,5; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,605 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,35 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 8,40-8,46 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 34

Preparación de 1-(3-metil-bencil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4hh).

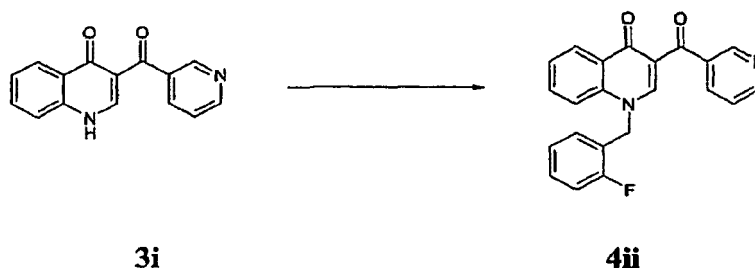


Se preparó el compuesto 4hh siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,40 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 74,0 mg (0,4 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 35 mg de 4hh en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+$ = 355,4, $[M+2H]^+$ = 356,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1%) tiempo de retención = 1,710 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,36 (s, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 7,00 (d, 2 H), 7,12-7,28 (m, 2 H), 7,34-7,45 (m, 3 H), 7,60 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 8,42-8,46 (m, 2 H), 8,71 (m, 2 H), 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 35

Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4ii).

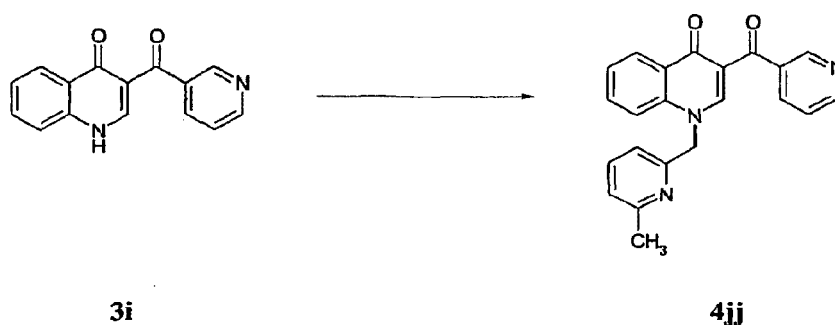
75



El compuesto 4ii se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,40 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 75,6 mg (0,4 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 35 mg del sólido incoloro 4ii: LC-MSD, *m/z* para C₂₂H₁₅FN₂O₂, [M+H]⁺ = 359,4, [M+2H]⁺ = 360,4; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95% -TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,432 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 5,46 (s, 2 H), 7,02-7,20 (m, 3 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,64 (t, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,45 (d, 2 H), 8,71 (d, 1 H), 8,98 (s, 1 H).

Ejemplo 36

Preparación de 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4jj).

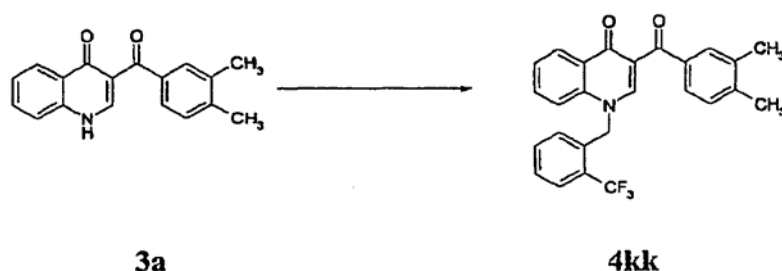


El compuesto 4p se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 16 mg (0,40 mmol) de hidruro sódico (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 74,9 mg (0,4 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 55 mg de 4jj en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, *m/z* para

$C_{23}H_{17}N_3O_2$, $[M+H]^+ = 356,4$, $[M+2H]^+ = 357,4$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 0,355 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,56 (s, 3 H), 5,44 (s, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,34-7,46 (m, 3 H), 7,52 (t, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 37

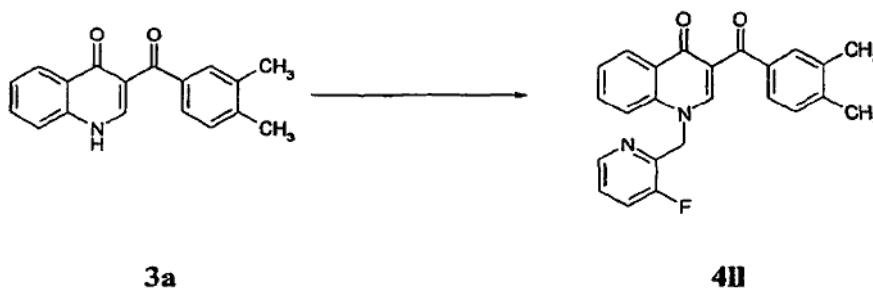
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4kk).



El compuesto 4kk se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%), 138,6 mg (0,50 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 155,4 mg (0,65 mmol) de bromuro de 2-trifluorometilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 96 mg de 4kk en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{20}F_3NO_2$, $[M+H]^+ = 436,5$, $[M+2H]^+ = 437,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,709 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,32 (d, 6 H), 5,60 (s, 2 H), 6,92 (m, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 7,39-7,47 (m, 3 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,50 (m, 1 H).

Ejemplo 38

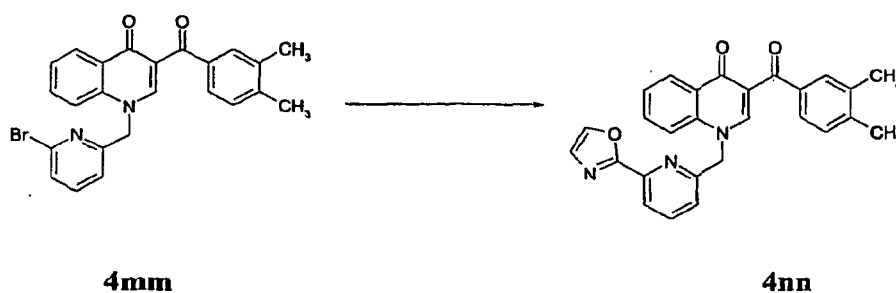
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (4II).



El compuesto 4II se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 26 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico (60%), 138,6 mg (0,50 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-
 5 1*H*-quinolin-4-ona 3a, 3 ml de dimetilformamida anhidra y 123,5 mg (0,65 mmol) de 2-bromometil-3-fluoro-piridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 96 mg de 4II en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}FN_2O_2$, $[M+H]^+ = 387,5$, $[M+2H]^+ = 388,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante
 10 4 min) tiempo de retención = 2,192 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,30 (d, 6 H), 5,56 (s, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,56-7,70 (m, 4 H), 8,35-8,42 (m, 2 H), 8,42-8,47 (m, 1 H).

Ejemplo 39

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-oxazol-2-il-piridin-2-ilmetil)-
 15 1*H*-quinolin-4-ona (4mm).

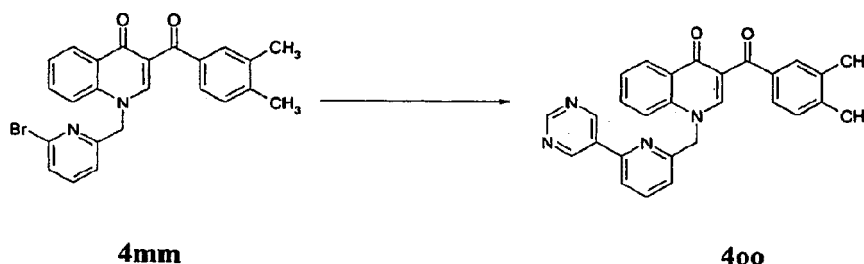


Se disolvieron 90 mg (0,2 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 143 mg (0,40 mmol) de 2-tri-*t*-butilestaniloxazol y 23 mg (0,02 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio en 2
 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 18 h. La solución de reacción se inactivó vertiéndola en un recipiente que contenía 20 ml de agua. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y

se aisló por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 16 mg de 4nn en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{27}H_{21}N_3O_3$, $[M+H]^+ = 436,5$, $[M+2H]^+ = 437,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,136 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,35 (d, 6 H), 5,62 (s, 2 H), 7,06 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,35-7,44 (m, 3 H), 7,54-7,62 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H).

Ejemplo 40

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-pirimidin-5-il-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona (4oo).

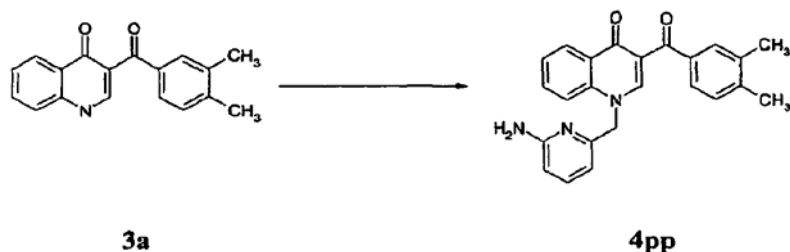


Se disolvieron 90 mg (0,2 mmol) de la 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona 4mm, 50 mg (0,40 mmol) de ácido pirimidin-5-borónico, 18,3 mg (0,02 mmol) de $Pd_2(dba)_3$ y 21 mg (0,08 mmol) de trifenilfosfina en 2 ml de tetrahidrofurano. A la solución resultante se le añadieron 0,5 ml (1,0 mmol) de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 N y la mezcla se agitó a 75°C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó por vertido en un recipiente que contenía 20 ml de agua. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. El producto en bruto 4oo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 14 mg de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para $C_{28}H_{22}N_4O_2$, $[M+H]^+ = 447,5$, $[M+2H]^+ = 448,5$; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,055 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2,35 (d, 6 H), 5,56 (s, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,36-7,48 (m, 2 H), 7,52-7,66 (m, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,42-8,50 (m, 1 H), 9,22-9,32 (m, 3 H).

Ejemplo 41

Preparación de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1H-

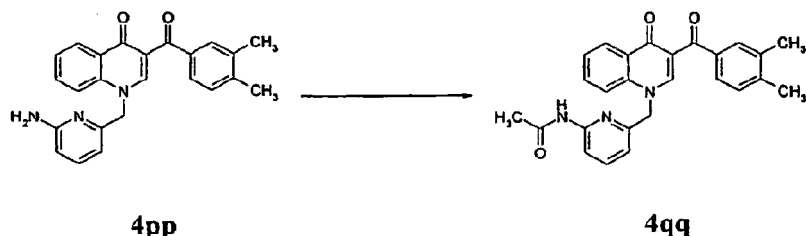
isoquinolin-4-ona (4pp).



Se suspendieron 16 mg (0,4 mmol) de hidruro sódico (60%) en 3 ml de dimetilformamida anhidra. Se añadieron 86 mg (0,31 mmol) de la 3-(3,4-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1*H*-quinolin-4-ona 3a y la mezcla se agitó a la ta durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadieron 34 mg (0,12 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido (6-bromometil-piridin-2-il)-carbámico y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se inactivó tras la adición de 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con 100 ml de cloroformo (2 x) y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió en 2 ml de diclorometano y se añadieron 0,3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora seguido de la adición de 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con 50 ml de cloroformo (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto en bruto 4pp se purificó por HPLC preparativa para producir 4 mg de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₁N₃O₂, [M+H]⁺ = 374,5, [M+2H]⁺ = 385,5; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 1,902 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2,32 (d, 6 H), 4,50 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 6,42 (d, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,30-7,50 (m, 3 H), 7,58 (t, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H).

Ejemplo 42

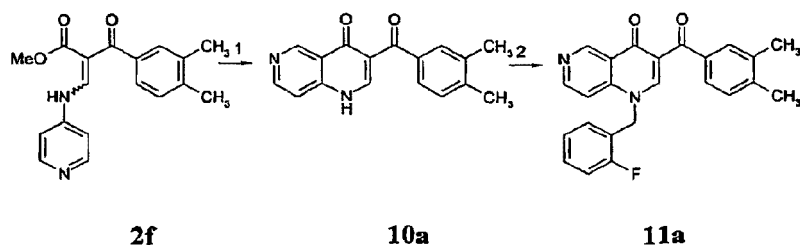
Preparación de *N*-{6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-acetamida (4qq).



Se disolvieron 8 mg (0,021 mmol) de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-isoquinolin-4-ona 4pp en 2 ml de diclorometano. A la solución resultante se le añadieron 10 mg (0,13 mmol) de cloruro de acetilo y 15 mg (0,15 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h seguido de la adición de 30 ml de agua para interrumpir la reacción. La solución de reacción se extrajo con 30 ml de cloroformo (2 x) y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El producto en bruto 4qq se purificó por HPLC preparativa para producir 4 mg de 4qq en forma de un sólido incoloro: LC-MSD, m/z para C₂₆H₂₃N₃O₃ [M+H]⁺ = 426,5, [M+2H]⁺ = 427,5; HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 min) tiempo de retención = 2,038 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2,20 (s, 3 H), 2,34 (d, 6 H), 5,32 (s, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,32-7,43 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,62-7,72 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H).

Ejemplo 43

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-1[1,6]naftiridin-4-ona (11a).



Etapa 1: 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona (10a)

Se disolvieron 273 g (0,88 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(piridin-4-ilamino)-acrilico 2f en 30 ml de difenil éter y la solución resultante se calentó a 250°C. Después de 2,5 h, la solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de hexano.

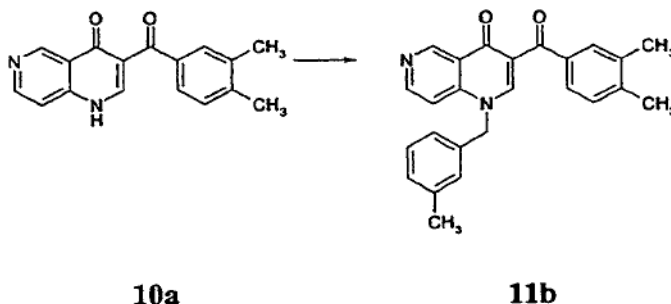
El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. El producto en bruto se purificó lavando con hexano para producir 119 mg de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona 10a en forma de cristales de color blanco.

5 Etapa 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona (11a)

Se añadieron 8,0 mg (0,32 mmol) de hidruro sódico al 60% a una mezcla de 0,045 g (0,162 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona 10a en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente. La solución de reacción se inactivó tras la adición de agua. El producto en bruto 11a se purificó en la HPLC de fase inversa (con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70% con TFA al 0,1%) para producir 40,8 mg de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-bencil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona 11a en forma de un sólido cristalino de color blanco: LC-MSD, *m/z* para: C₂₄H₁₉FN₂O₂, [M+H]⁺ = 387,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,1 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,40 (1H, s), 8,80 (1H, m), 8,56 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,23 (3H, m) 5,59 (2H, s), 2,36 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Ejemplo 44

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona (11b).



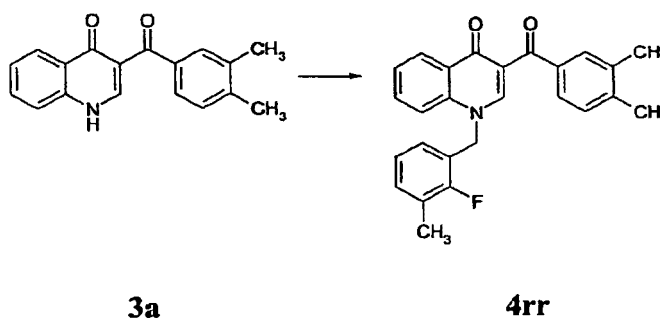
25

El compuesto 11a se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 0,045 g (0,162 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,6]naftiridin-4-ona 10a, 8,0 mg (0,32 mmol) de hidruro

sódico al 60%, 26,2 μl (0,30 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo y 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El tiempo de reacción fue de 3 h. La purificación del producto en bruto por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo al 20-70% produjo 13 mg de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(3-metil-bencil)-1*H*-1[6]naftiridin-4-ona 11b en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 383,5$, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,3 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,43 (1H, s), 8,67 (1H, m), 8,56 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,26 (2H, m), 7,17 (2H, m), 7,31 (1H, m), 5,57 (2H, s), 2,34 (9H, m).

Ejemplo 45

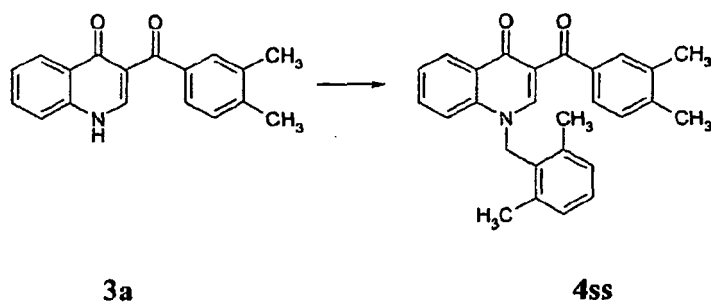
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2-fluoro-3-metil-bencil)-1*H*-1-quinolin-4-ona (4rr).



El compuesto 4rr se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 0,100 g (0,361 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 17,3 mg (0,721 mmol) de hidruro sódico al 60%, 87,9 mg (0,433 mmol) de bromuro de 2-fluoro-3-metilbencilo y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El producto en bruto se lavó con diclorometano para producir 56,4 mg de la 3-(3,4-dimetilbenzoil)-1-(2-fluoro-3-metil-bencil)-1*H*-1-quinolin-4-ona 4rr en forma de un sólido de color amarillo: LC-MSD, *m/z* para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 400,5$, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,6 min; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (1H, s), 8,19 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,02 (1H, m), 6,98 (1H, m), 5,68 (2H, s), 2,29 (3H, s), 2,49 (6H, m).

Ejemplo 46

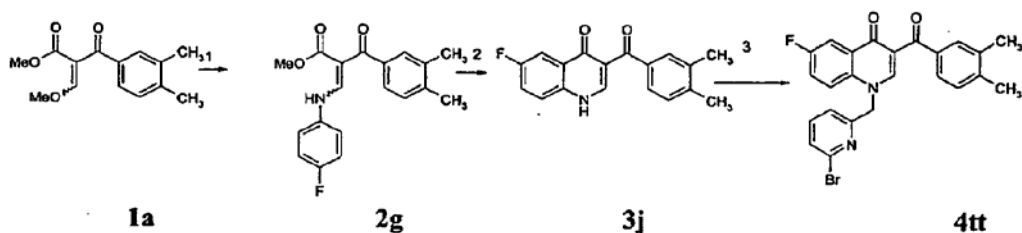
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1*H*-1-quinolin-4-ona (4ss).



El compuesto 4ss se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 0,100 g (0,361 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona 3a, 17,3 mg (0,721 mmol) de hidruro sódico al 60% y 86,2 mg (0,433 mmol) de 2-bromometil-1,3-dimetil-benceno (preparado de acuerdo con procedimientos bibliograficos: Soloshonok, V. A. *et al.*, Tetrahedron 2001, 57, 6375-6382) y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La purificación del producto en bruto por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo al 20-70% seguido de neutralización con bicarbonato sódico acuoso saturado proporcionó 98 mg de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(2,6-dimetil-bencil)-1*H*-1-quinolin-4-ona 4ss en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{27}H_{25}NO_2$, $[M+H] = 396,5$, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,9 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,09 (1H, m), 5,27 (2H, s), 2,28-2,24 (12H, m).

Ejemplo 47

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (4tt).



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-

acrílico (2 g)

Se calentó 1 g (4,03 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico 1a en bruto y 0,40 g (3,63 mmol) de 4-fluoroanilina pura a 100°C durante 2 h. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el producto en bruto se retiró por precipitación de la solución. El material en bruto se recrystalizó en diclorometano/hexano para producir 0,70 g del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-acrílico 2g en forma de un sólido cristalino de color pardo.

Etapas 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (3j)

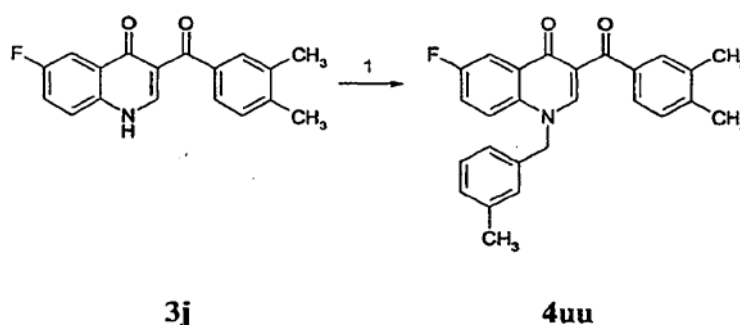
Se disolvieron 0,691 g (2,11 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-acrílico 2g en 30 ml de difenil éter y la solución resultante se calentó a 250°C. Después de 2,5 h, la solución se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de hexano. El producto en bruto se retiró por precipitación de la solución y se aisló por filtración. Además, el producto en bruto se lavó adicionalmente con hexano para producir 0,412 g de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 3j en forma de un sólido de color pardo.

Etapas 3: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (4tt)

A una solución de 0,050 g (0,169 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 4tt en 1,0 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 0,4 ml (0,5 M en tolueno, 203 mmol) de hexametildisilazida potásica y la solución de reacción se agitó durante 5 min seguido de la adición de 50,9 mg (0,203 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó a 60°C durante 3 h. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la fase acuosa se extrajo con 3 x 5 ml de éter. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 58 mg de la 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 4tt en forma de un sólido de color amarillo: LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₈BrFN₂O₂, [M+H] = 465,4, 466,5, 467,4, 468,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,8 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 8,12 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,00 (1H, m), 5,46 (2H, s), 2,32 (3H, s), 2,31 (3H, s).

Ejemplo 48

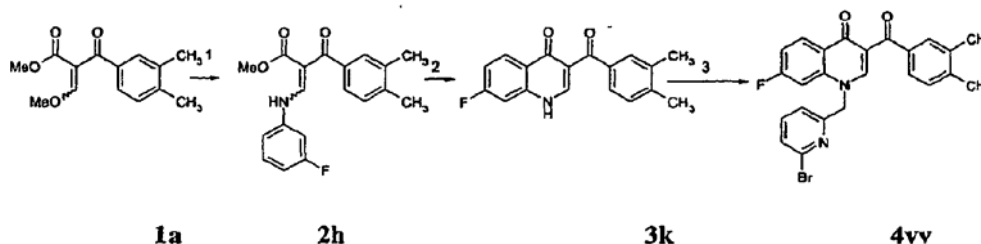
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona (4uu).



- 5 Se preparó el compuesto 4uu siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1. Descrito brevemente aquí, se combinaron 0,050 g (0,169 mmol) del 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 3j, 0,4 ml de hexametildisilazida potásica (en tolueno 0,5 M, 0,203 mmol) y 37,6 mg (0,203 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano y
- 10 se calentaron a 60°C durante 3 h. La purificación del producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-50% en hexano) produjo 52,2 mg de 3-(3,4-dimetilbenzoil)-6-fluoro-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona en forma de un sólido de color blanco 4uu: LC-MSD, m/z para C₂₆H₂₂FNO₂, [M+H] = 400,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,9 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (1H, s), 8,11 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,32-7,23 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,15 (1H, m), 6,97 (2H, m), 5,37 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,31 (3H, s).

Ejemplo 49

- 20 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (4vv).



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(3-fluoro-fenilamino)-

acrílico (2h)

El compuesto 2h se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1 usando 2 g (8,06 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico en bruto 1a y 0,806 g (7,26 mmol) de 3-fluoroanilina. El producto en bruto 2h se purificó por recristalización con diclorometano/hexano para producir 1,19 g de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(3-fluoro-fenilamino)-acrílico en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (3k)

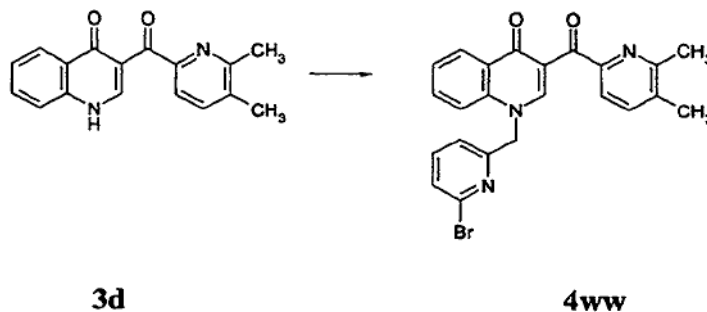
El compuesto 3k se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 5 usando 1,19 g (3,64 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(3-fluoro-fenilamino)-acrílico 2h y 30 ml de difenil éter para producir 0,858 g de 3-(3,4-dimetilbenzoil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 3k en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 3: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (4vv)

El compuesto 4vv se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 0,050 g (0,169 mmol) de la 3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona 3k, 0,4 ml de hexametildisilazida potásica (en tolueno 0,5 M, .203 mmol) y 50,9 mg (0,203 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina en 1,5 ml de tetrahidrofurano y calentando la solución de reacción a 60°C durante 24 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-80% en hexano para producir 37,8 mg de la 3-(3,4-dimetilbenzoil)-7-fluoro-1-(3-metil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona 4vv en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₈BrFN₂O₂ [M+H]: 465,4, 466,5, 467,4, 468,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,8 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (1H, m), 8,23 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,05-7,02 (2H, m), 5,39 (2H, s), 2,32 (3H, s), 2,31 (3H, s).

Ejemplo 50

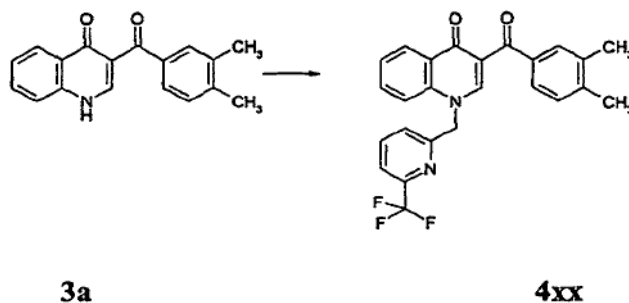
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (4ww).



Se preparó el compuesto 4ww siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo usando 45 mg (0,16 mmol) de la 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1H-quinolin-4-ona 3d, 8 mg (0,21 mmol) de hidruro sódico al 60% y 53 mg (0,21 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina en 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida y agitando la mezcla de reacción a la ta durante 2 h. El producto se purificó usando HPLC de fase inversa (fase movil con un gradiente de acetonitrilo al 10-50% en 50 min). Las fracciones de HPLC que contenían producto puro se combinaron, se evaporaron al vacío, se neutralizaron usando amoniaco metanólico y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (usando acetato de etilo al 30-100% en hexano) para dar 18 mg de un sólido de color amarillo claro: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$: 448,4, 450,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,1 min; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,3-7,35 (m, 1H), 7,35-7,4 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 1H), 8,4-8,45 (m, 1H), 8,5 (s, 1H).

Ejemplo 51

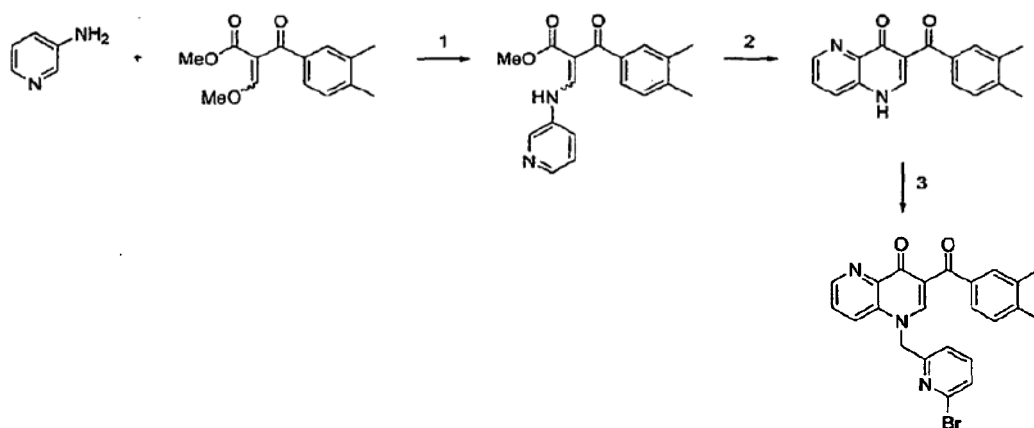
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona (4xx).



El compuesto 4xx se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 55 mg (0,20 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 10 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico al 60%, 62 mg (0,26 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina y 1,7 ml de *N,N*-dimetilformamida y agitando la mezcla de reacción durante 6 h a la ta. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-75% en hexano para proporcionar 45 mg del producto en forma de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para C₂₁H₁₉F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 437,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos; tiempo de retención = 2,8 min; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3 H), 2,3 (s, 3 H), 5,6 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 1 H), 7,2-7,3 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 2 H), 7,5-7,65 (m, 4 H), 7,8-7,9 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,4-8,5 (m, 1 H).

Ejemplo 52

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(piridin-3-ilamino)-acrílico

Se calentaron 1 g (4,02 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico en bruto y 0,38 g (4,02 mmol) de 3-aminopiridina puros a 100°C durante 2 h. El producto cristalizó tras enfriar la reacción a la ta para producir 1,12 g de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetilbenzoil)-3-(piridin-3-ilamino)-acrílico en forma de un sólido cristalino de color pardo.

Etapa 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se disolvieron 1,12 g (3,61 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(piridin-3-ilamino)-acrílico en 30 ml de difenil éter y la solución

se calentó a 250°C. Después de 2,5 h, la solución se enfrió a la ta y se añadieron 50 ml de hexano. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano para producir 0,67 g de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color pardo.

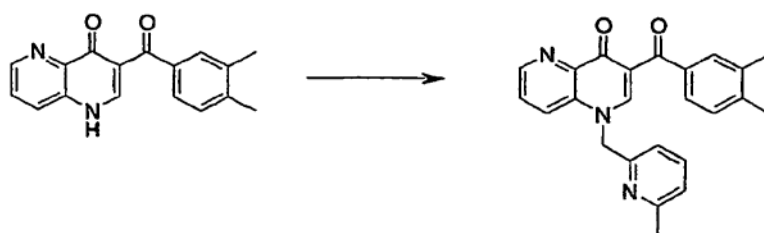
5 Etapa 3: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

A una solución de 0,060 g (0,216 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en 2,0 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadieron 10,4 mg (0,259 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico y la reacción se
 10 agitó durante 5 min. Se añadieron 65 mg (0,259 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido de color pardo en bruto se purificó en la HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 11,8 mg de 1-(6-
 15 bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino.

LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₈BrN₃O₂ [M+H]: 448,06; tiempo de retención de LC HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,2 min

20 Ejemplo 53

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

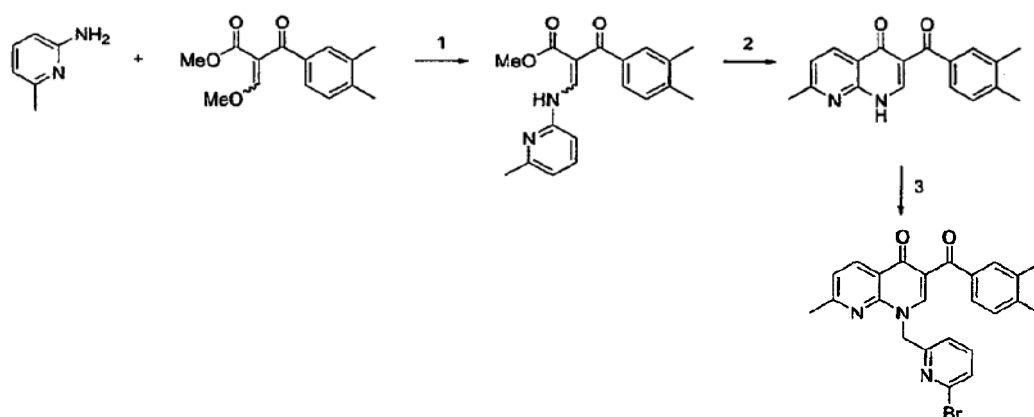


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han
 25 descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 0,100 g (0,359 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 17,2 mg (0,431 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 80,2 mg (0,431 mmol) de 2-metil-6-bromometil-piridina y 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó en la HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 61,7 mg de 3-
 30

(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₁N₃O₂ [M+H]: 384,2 LC tiempo de retención en HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1 % durante 4 minutos: 1,8 min

5 Ejemplo 54

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



10 Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(6-metil-piridin-2-ilamino)-acrílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (2,01 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico en bruto y 0,22 g (2,01 mmol) de 2-amino-6-picolina para producir 1,12 g de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(6-metil-piridin-2-ilamino)-acrílico en forma de un sólido cristalino de color pardo.

Etapa 2: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

20 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1 con 0,59 g (1,82 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-(6-metil-piridin-2-ilamino)-acrílico en 30 ml de difenil éter para producir 0,33 g de 3-(3,4-dimetilbenzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color pardo.

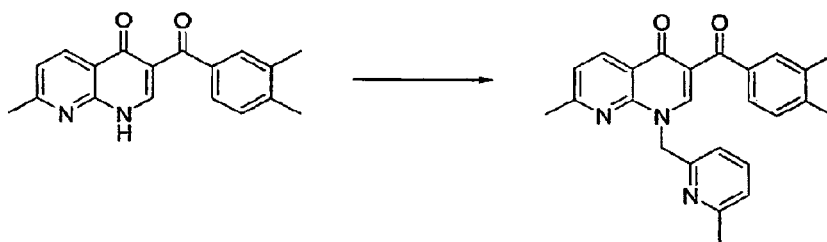
Etapa 3: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

25 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 0,100 g (0,342 mmol) de 3-(3,4-

dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona, 16,4 mg (0,410 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 0,103 g (0,410 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 29,5 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]: 463,07; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,7 min.

Ejemplo 55

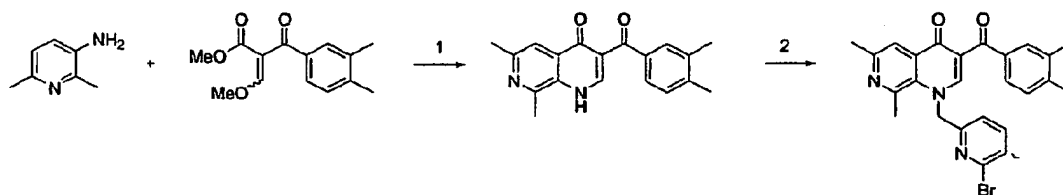
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 0,100 g (0,342 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona, 16,4 mg (0,410 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 76,3 mg (0,410 mmol) de 2-metil-6-bromometil-piridina y 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-100% en hexano para producir 38 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{23}N_3O_2$ [M+H]: 398,2; tiempo de retención de LC en HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1 % durante 4 minutos: 2,3 min

Ejemplo 56

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1*H*-[1,7]naftiridin-4-ona



Etapas 1: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona

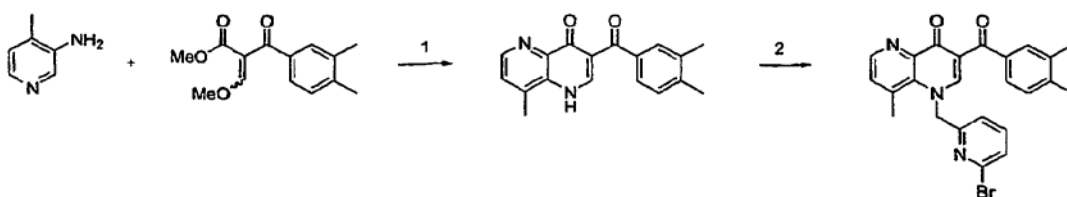
Se calentaron 0,50 g (2,01 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico y 0,25 g (2,01 mmol) de 2,6-dimetil-piridin-3-ilamina a 100°C durante dos horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadieron 30 ml de difenil éter y se calentaron a 250°C durante dos horas. La reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se añadió hexano. Se recogió el precipitado de color pardo por filtración para producir 45 mg de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona.

Etapas 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona

Se usaron las condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 42 mg (0,137 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona, 6 mg (0,165 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 41,3 mg (0,165 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y 1,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-100% en hexano para producir 7,9 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,8-dimetil-1H-[1,7]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{22}BrN_3O_2$ [M+H]: 477,37; tiempo de retención LC en HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,9 min

Ejemplo 57

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-8-metil-1H-[1,5]naftiridin-4-ona



Etapa 1: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-8-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

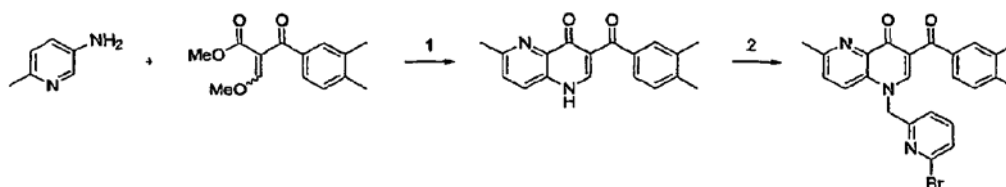
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (2,01 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico, 0,22 g (2,01 mmol) de 4-metil-piridin-3-ilamina y 30 ml de difenil éter para producir 94,4 mg de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-8-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-8-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 93 mg (0,318 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-8-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 15 mg (0,382 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 95,8 mg (0,382 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y 3,0 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-100% en hexano para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-8-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]: 462,07; tiempo de retención LC en HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 3,0 min.

Ejemplo 58

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Etapa 1: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

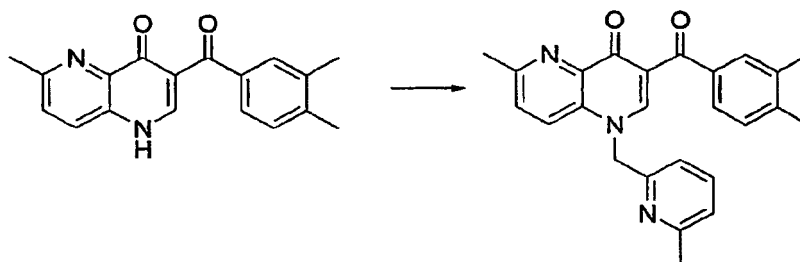
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (2,01 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico, 0,22 g (2,01 mmol) de 6-metil-piridin-3-ilamina y 15 ml de difenil éter para producir 129 mg de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color pardo.

Etapla 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se añadió hexametildisilazano potásico (0,49 ml, 0,246 mmol, 0,5 M en THF) a una solución de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona (60 mg, 0,205) en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió 2-bromo-6-bromometil-piridina (61,8 mg, 0,246 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color pardo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetilbenzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₀BrN₃O₂ [M+H]: 462,07; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,3 min.

Ejemplo 59

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

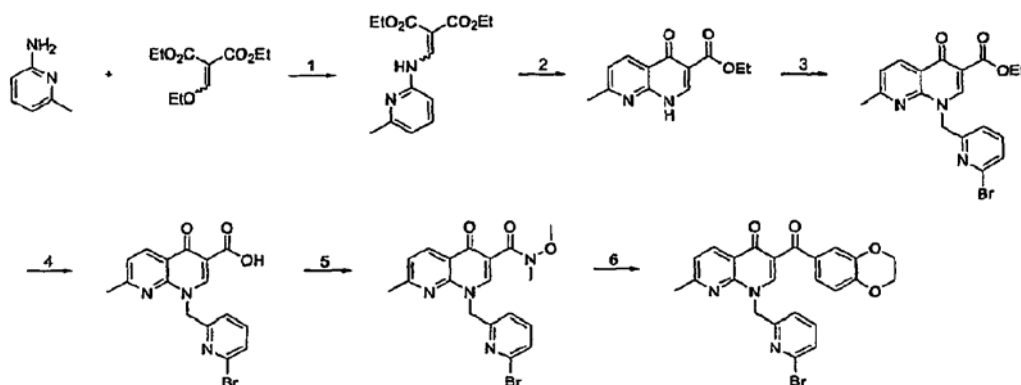


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 65 mg (0,222 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 11 mg (0,267 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 49,6 mg (0,267 mmol) de 2-metil-6-bromometil-piridina y 2,0 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido de color pardo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona en forma de un sólido

de color blanquecino. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{23}N_3O_2$ [M+H]: 398,18; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC, columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,0 min.

Ejemplo 60

5 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Etapa 1: Éster dietílico del ácido 2-[(6-metil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico

10 Se calentaron 20 g (92,5 mmol) de éster dietílico del ácido 2-etoximetileno-malónico y 10 g (92,5 mmol) de 2-amino-6-metil-piridina puros a 110°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se recrystalizó en diclorometano y hexano para proporcionar 21,8 g de éster dietílico del ácido 2-[(6-metil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico en
15 forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se disolvieron 21,8 g (3,61 mmol) de éster dietílico del ácido 2-[(6-metil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico en 300 ml de difenil éter y la solución se
20 calentó a 250°C. Después de 2,5 h, la solución se enfrió a ta y se añadieron 50 ml de hexano. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano para producir 18,5 g de éster etílico del ácido -metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-
25 dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se añadieron 25,6 ml de hexametildisilazano potásico (12,91 mmol, en tolueno 0,5 M) a 2,5 g (10,76 mmol) de éster etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1,4-

dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico disueltos en 22 ml de tetrahidrofurano y se agitaron a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 3,24 g (12,91 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y se agitaron a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50/50 de acetato de etilo/hexano para producir 0,620 g de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color pardo.

Etapas 4: Ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se añadieron 0,110 g (4,62 mmol) de hidróxido de litio a 0,620 g de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico disueltos en 50 ml de metanol y 100 ml de agua y se calentaron a 60°C durante 3 horas. Después de que la reacción se enfriara a la temperatura ambiente, se añadió HCl 1 M hasta que el producto se retiró por precipitación de la solución. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío para producir 0,400 g de ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 5: Metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se añadieron 0,667 ml (3,75 mmol, solución al 50% en acetato de etilo) de una solución de anhídrido de 1-propanofosfónico a 0,400 g (1,07 mmol) de ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico, 0,208 g (2,13 mmol) de *N*,0-dimetilhidroxil amina y 0,653 ml (3,75 mmol) de diisopropiletilamina disuelta en 1 ml de diclorometano. Después de que la reacción se agitara a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100% para producir 0,355 g de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

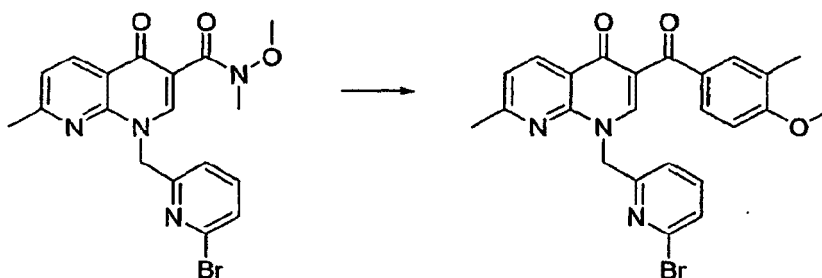
Etapas 6: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-

carbonil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

Se añadieron 0,896 ml de bromuro de 3,4-(etilenodioxo)fenilmagnesio (448 mmol, 0,5M en THF) a 85 mg (0,204 mmol) de metoxi metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico disuelta en 1 ml de THF y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano y además se purificó por HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 38,2 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₈BrN₃O₄ [M+H]: 492,05; tiempo de retención de LC mediante el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,4 min.

Ejemplo 62

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

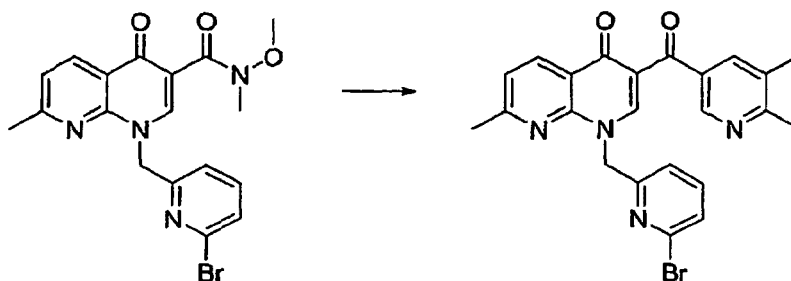


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 85 mg (0,204 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico y 0,896 ml 0,448 ml, 0,5 M en THF) de bromuro de 4-metoxi-3-metilfenilmagnesio en 1 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano y además se purificó por el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para

proporcionar 27,9 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₀BrN₃O₃ [M+H]: 478,07; tiempo de retención de LC por el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,6 min.

Ejemplo 63

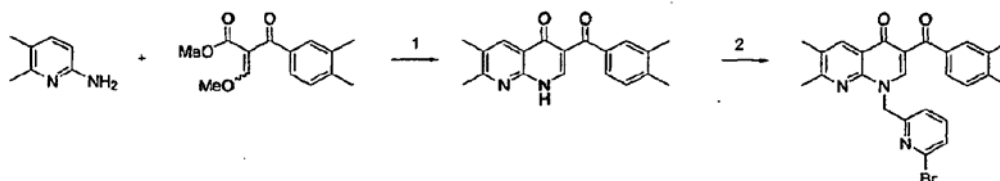
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Se añadieron 0,23 ml (0,469 mmol, 2 M en THF) de cloruro de isopropilmagnesio a una solución de 104,4 mg (0,448 mmol) de 5-yodo-2,3-dimetil-piridina en 1 ml de tetrahidrofurano. Después de que la reacción se agitara durante 40 min a temperatura ambiente, se añadieron 85 mg (0,204 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en 0,6 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 37,4 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetilpiridin-3-carbonil)-7-metil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₉BrN₄O₂ [M+H]: 463,07; tiempo de retención de LC mediante el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 1,7 min.

Ejemplo 64

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Etapa 1: 3-(3,4-Dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

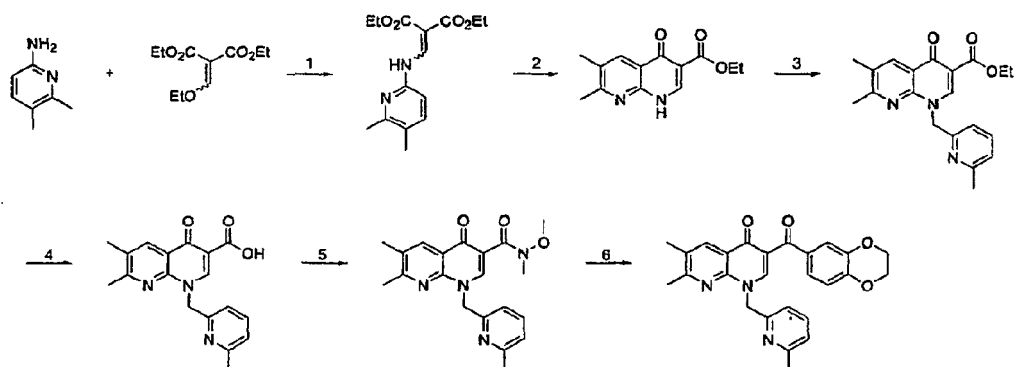
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (2,01 mmol) de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico, 0,25 g (2,01 mmol) de 5,6-dimetil-piridin-2-ilamina y 15 ml de difenil éter para producir 68,7 mg de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1 con 69 mg (0,224 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona, 11 mg (0,269 mmol, dispersión al 60% en aceite) de hidruro sódico, 67,5 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y 2,0 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido en bruto de color pardo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-100% en hexano para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{22}BrN_3O_2$ [M+H]: 476,09; tiempo de retención de LC por el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,8 min

Ejemplo 65

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-6,7-dimetil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Etapa 1: Éster dietílico del ácido 2-[(5,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 60 con 5 g (40,93 mmol) de 5,6-dimetil-piridin-2-ilamina y 8,2 ml (40,93 mmol) de éster dietílico del ácido 2-etoximetilen-malónico para proporcionar 10,61 g de éster dietílico del ácido 2-[(5,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 6,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 60 con 10,61 g (36,29 mmol) de éster dietílico del ácido 2-[(5,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-metileno]-malónico y 150 ml de difenil eter para producir 7,21 g de éster etílico del ácido 6,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

Etapa 3: Éster etílico del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 60 con 3 g (12,17 mmol) de éster etílico del ácido 6,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico, 2,49 g (13,39 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina, 0,54 g (13,39 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 60 ml de *N,N*-dimetilformamida para dar 1,61 g de éster etílico del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

Etapa 4: Ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 60 con 1,60 g (4,55 mmol) de éster etílico del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico, 0,33 g (13,66 mmol) de hidróxido de litio, 100 ml de agua y 50 ml de metanol para proporcionar 1,26 g del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

Etapa 5: Metoxi-metil amida del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

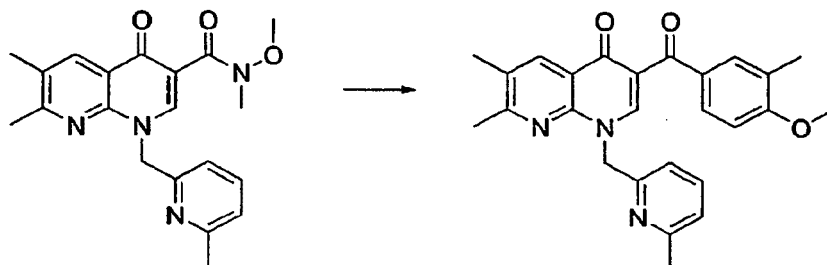
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 5 del Ejemplo 60 con 1,26 g (3,89 mmol), 0,76 g (7,79 mmol) de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 2,43 ml (4,08 mmol, solución al 50% en acetato de etilo), 4,10 ml (23,34 mmol) de diisopropiletilamina y 4 ml de diclorometano para dar 1,32 g de metoxi-metil amida del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico.

Etapa 6: 3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 100 mg (0,273 mmol) de metoxi-metil amida del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico, 1,2 ml (0,60 mmol, solución 0,5 M en tetrahidrofurano) de bromuro de 3,4-(etilenodioxi)fenilmagnesio y 1 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para proporcionar 42,7 mg de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para C₂₆H₂₃N₃O₄ [M+H]: 442,17; tiempo de retención de LC mediante el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 1,9 min.

Ejemplo 66

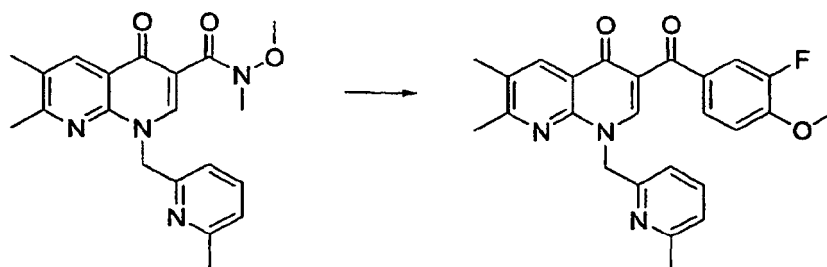
Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 100 mg (0,273 mmol) de metoximetil amida del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-
 5 [1,8]naftiridin-3-carboxílico, 1,2 ml (0,60 mmol, 0,5 M en tetrahidrofurano) de bromuro de 4-metoxi-3-metilfenilmagnesio y 1,2 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente por el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-
 10 70%-TFA al 0,1% para dar 40,1 mg de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoyl)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{25}N_3O_3$ [M+H]: 428,19; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,2 min.

15 Ejemplo 67

Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

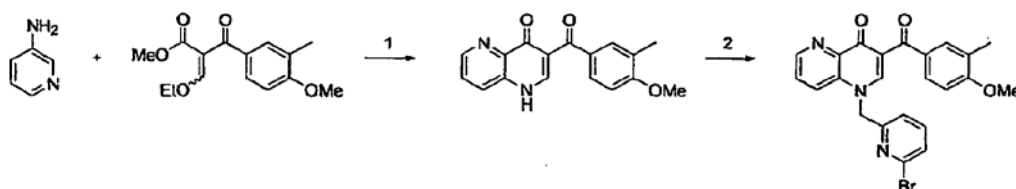


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 100 mg (0,273 mmol) de metoximetil amida del ácido 6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-
 20 [1,8]naftiridin-3-carboxílico, 1,2 ml (0,60 mmol, 0,5 M en tetrahidrofurano) de bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio y 1,2 ml de THF. El producto en

bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente por el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 58,7 mg de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6,7-dimetil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₅H₂₂FN₃O₃ [M+H]: 432,16; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,1 min

Ejemplo 68

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Etapa 1: 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,60 g (2,27 mmol) de éster metílico del ácido 3-etoxi-2-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-acrílico, 0,214 g (2,27 mmol) de 3-aminopiridina y 15 ml de difenil éter para producir 0,435 g de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona.

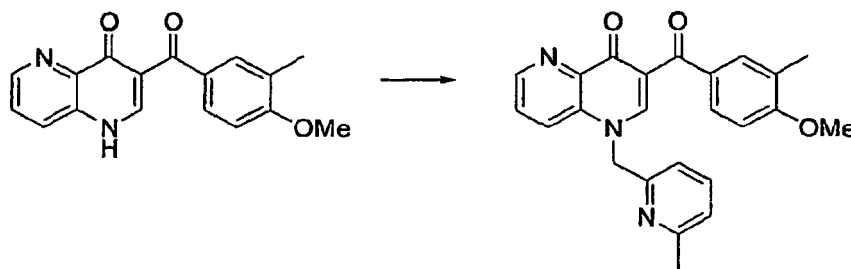
Etapa 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 2 con 75 mg (0,255 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 76,8 mg (0,306 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina, 0,61 ml (0,306 mmol, 0,5 M en tolueno) de hexametildisilazano potásico y 2,5 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 20 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₈BrN₃O₃ [M+H]: 464,05; tiempo de retención de LC en el análisis de

HPLC, en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,0 min.

Ejemplo 69

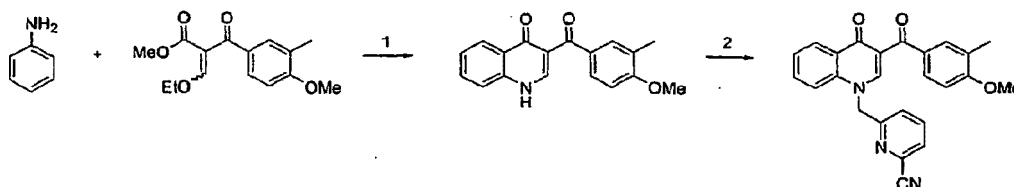
Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-
5 1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 75 mg (0,255 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 56,9 mg (0,306 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina, 0,61 ml (0,306 mmol, 0,5 M en tolueno) de hexametildisilazano potásico y 2,5 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 38,6 mg de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₁N₃O₃ [M+H]: 400,16; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1 % durante 4 minutos: 1,8 min.

20 Ejemplo 70

Preparación de 6-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo



Etapa 1: 3-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

25 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 1 g (3,78 mmol) de éster metílico del

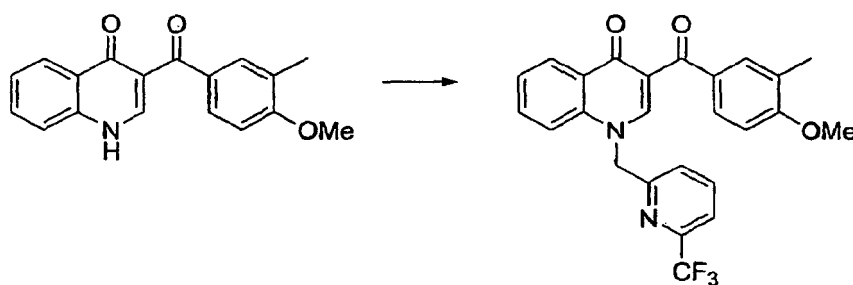
ácido 3-etoxi-2-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-acrílico, 0,214 g (3,78 mmol) de anilina y 20 ml de difenil éter para producir 1,12 g de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona.

Etapas 2: 6-[3-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 100 mg (0,341 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 80,6 mg (0,409 mmol) de 6-bromometil-piridin-2-carbonitrilo, 16,4 mg (0,409 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 58 mg de 6-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo. LC-MSD, *m/z* para C₂₅H₁₉N₃O₃ [M+H]: 410,14; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,3 min.

Ejemplo 71

Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



20

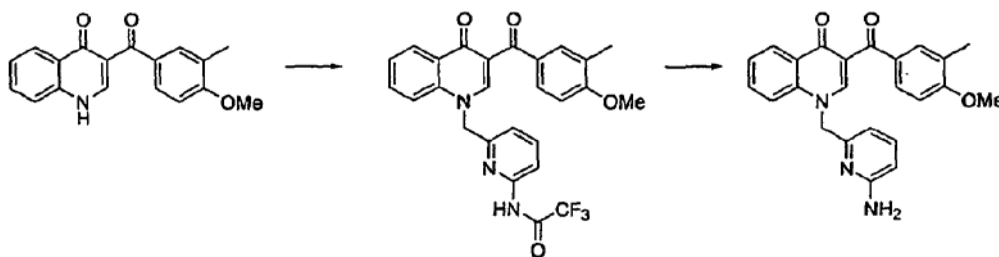
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 100 mg (0,341 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 98,2 mg (0,409 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina, 16,4 mg (0,409 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 39 mg de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para C₂₅H₁₉F₃N₂O₃ [M+H]: 453,13; tiempo de retención de LC en el análisis HPLC en

25

una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,5 min.

Ejemplo 72

Preparación de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-
5 1*H*-quinolin-4-ona



Etapa 1: 2,2,2-Trifluoro-*N*-{6-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-acetamida

Se añadió hexametildisilazano potásico (2,44 ml, 1,22 mmol, 0,5 M en
10 THF) a una solución de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona (0,30 g, 1,02) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de que la reacción se agitara a la
ta durante 20 minutos, se añadió *N*-(6-bromometil-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-
acetamida (0,35 g, 0,246 mmol) y se agitó durante una noche a la temperatura
ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y las dos fases se separaron.
15 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas
combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron
al vacío. El sólido de color pardo en bruto se purificó por el análisis de HPLC de
fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA
al 0,1% para producir 212 mg de 2,2,2-trifluoro-*N*-{6-[3-(4-metoxi-3-
20 metilbenzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-acetamida

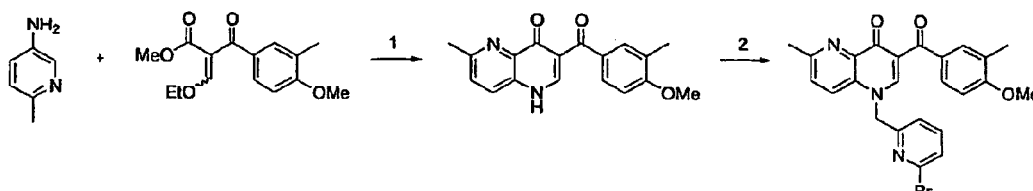
Etapa 2: 1-(6-Amino-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-
ona.

Se calentaron una solución de 212 mg (0,43 mmol) de 2,2,2-trifluoro-*N*-
{6-[3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-
25 acetamida, exceso de dietilamina y 5 ml de metanol a 45°C durante una noche.
El sólido se recogió por filtración y se purificó por HPLC de fase inversa con
una columna C18, gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para
producir 32,4 mg de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-
1*H*-quinolin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₁N₃O₃ [M+H]: 400,16; tiempo de
30 retención de LC en el análisis HPLC en una columna C18 de gradiente de

acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 1,5 min.

Ejemplo 73

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



5

Etapas 1: 3-(4-Metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

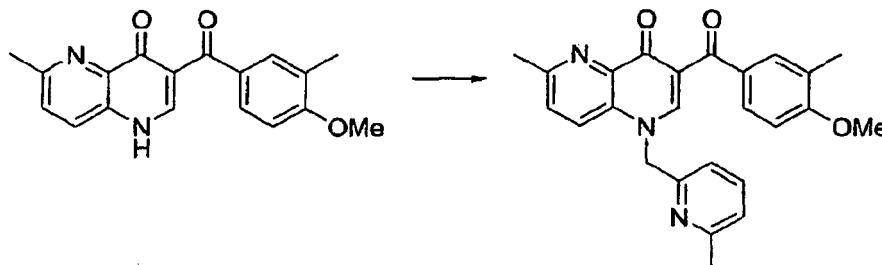
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (1,88 mmol) de éster metílico del ácido 3-etoxi-2-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-acrílico, 0,20 g (1,88 mmol) de 6-metil-piridin-3-ilamina y 10 ml de difenil éter para producir 0,33 g de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona.

Etapas 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 100 mg (0,324 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 97,7 mg (0,389 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina, 15,6 mg (0,389 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 52,6 mg de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{20}BrN_3O_3$ [M+H]: 478,07; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,1 min.

Ejemplo 74

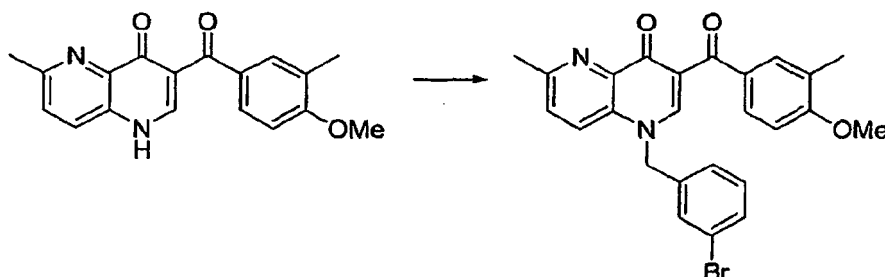
Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoi)-6-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 100 mg (0,324 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metil-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 72,4 mg (0,389 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina, 15,6 mg (0,389 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 34,8 mg de 3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-6-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{23}N_3O_3$ [M+H]: 414,17; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 1,8 min.

15 Ejemplo 75

Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metil-1H-[1,5]naftiridin-4-ona

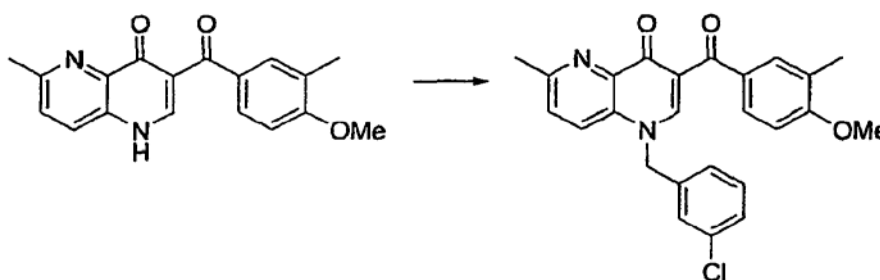


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 120 mg (0,390 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metil-1H-[1,5]naftiridin-4-ona, 116,8 mg (0,467 mmol) de 1-bromo-3-bromometil-benceno, 19 mg (0,467 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis de HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de 20-70% acetonitrilo-TFA al 0,1% para producir 36,6 mg de 1-(3-bromo-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{21}BrN_2O_3$ [M+H]: 477,07; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,4 min.

Ejemplo 76

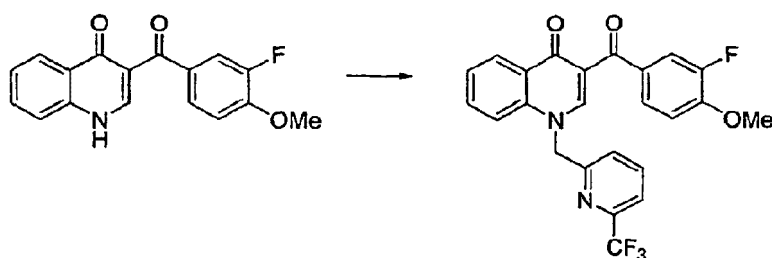
- 10 Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metriyl-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona.



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 120 mg (0,390 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 75,2 mg (0,467 mmol) de cloruro de 3-clorobencilo, 19 mg (0,467 mmol, dispersión al 60% en aceite), y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 65,7 mg de 1-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{21}ClN_2O_3$ [M+H]: 433,12; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,5 min.

Ejemplo 77

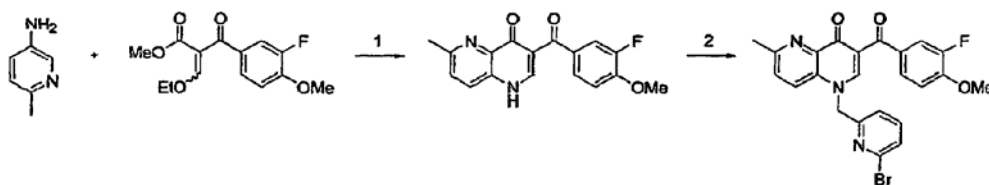
- 25 Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 150 mg (0,505 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)-1*H*-quinolin-4-ona, 145,3 mg (0,605 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina, 24,2 mg (0,605 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadió agua y el sólido se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano para producir 195,9 mg de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{16}F_4N_2O_3$ [M+H]: 457,11; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,5 min.

Ejemplo 78

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoyl)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Etapa 1: 3-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoyl)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a la que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,50 g (1,86 mmol) de éster metílico del ácido 3-etoxi-2-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)acrílico, 0,20 g (1,86 mmol) de 6-metil-piridin-3-ilamina y 15 ml de difenil éter para producir 0,233 g de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona.

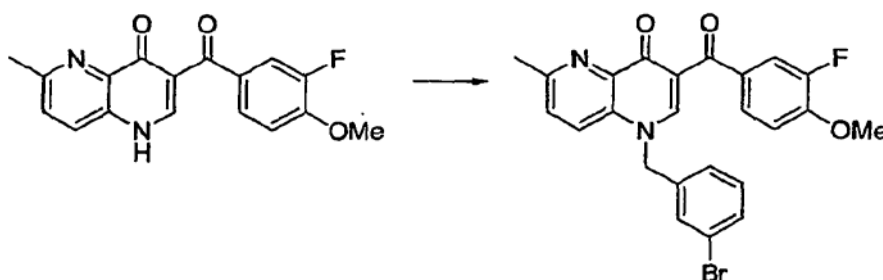
Etapa 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoyl)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 110 mg (0,352 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 106,1 mg (0,423 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina, 16,9 mg (0,423 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}BrFN_3C_3$ [M+H]: 482,04; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,6 min.

Ejemplo 79

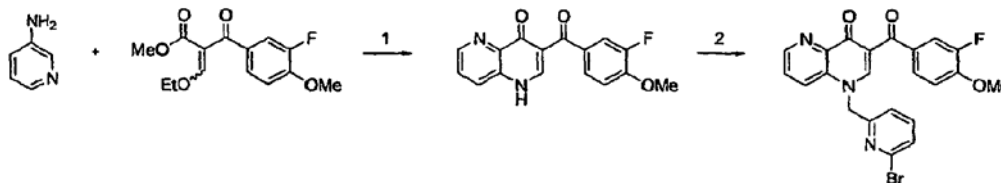
Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 112 mg (0,358 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 107,5 mg (0,430 mmol) de bromuro de 3-bromobenzilo, 17,2 mg (0,430 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 67 mg de 1-(3-bromo-bencil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}BrFN_2O_3$ [M+H]: 481,05; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,7 min

Ejemplo 80

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-

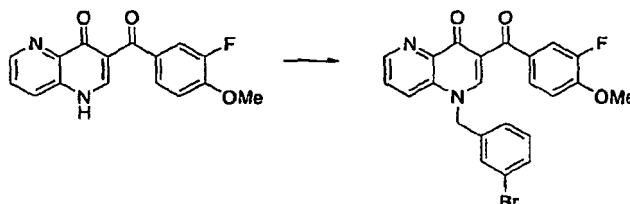
1*H*-[1,5]naftiridin-4-onaEtapa 1: 3-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 con 0,70 g (2,61 mmol) de éster metílico del ácido 3-etoxi-2-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)acrílico, 0,25 g (2,61 mmol) de 3-aminopiridina y 15 ml de difenil éter para producir 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona.

Etapa 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 120 mg (0,402 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 121,1 mg (0,483 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina, 19,3 mg (0,483 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{22}H_{15}BrFN_3O_3$ [*M*+*H*]: 468,03, Ejemplo 81

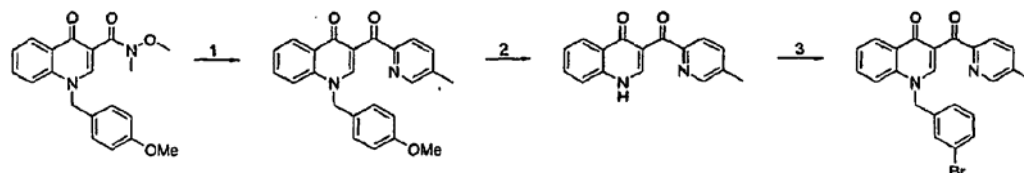
Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 con 120 mg (0,402 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona, 120,7 mg (0,483 mmol) de bromuro

de 3-bromobencilo, 19,3 mg (0,483 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-6-metil-1*H*-[1,5]naftiridin-4-ona. LC-MSD, *m/z* para $C_{23}H_{16}BrFN_2O_3$ [M+H]: 467,03. Ejemplo 82

Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etapla 1: 1-(4-Metoxi-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 0,82 mg (2,33 mmol), 20,5 ml. (5,12 mmol, 0,25 M en tetrahidrofuan) de bromuro de 2-metil-2-piridilmagnesio, y 10 ml de tetrahidrofurano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 70:30 de acetato de etilo/metanol para obtener 0,381 g de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona.

Etapla 2: 3-(5-Metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (4 ml) a 381 mg (0,991 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y se calentó en un tubo a presión a 120°C durante 18 h. La reacción se concentró, se añadió bicarbonato sódico saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 70:30 de acetato de etilo/metanol para proporcionar 68,4 mg de 3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona.

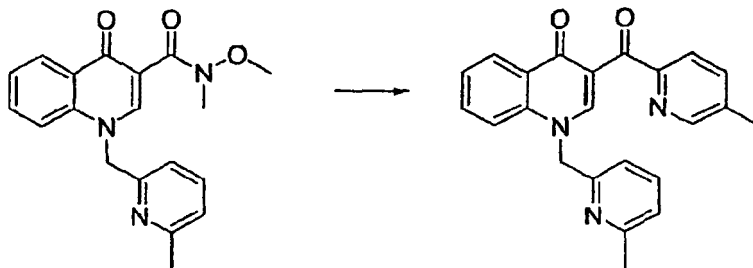
Etapla 3: 1-(3-Bromo-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 1 etapa 3 con 68 mg (0,257 mmol) de 3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 77,2 mg (0,309 mmol) de bromuro de 3-

bromobencilo, 12,4 mg (0,309 mmol, dispersión al 60% en aceite) y 1 ml de DMF. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 39,1 mg de 1-(3-bromo-bencil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona en forma de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₇BrN₂O₂ [M+H]: 433,05; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 2,5 min.

Ejemplo 83

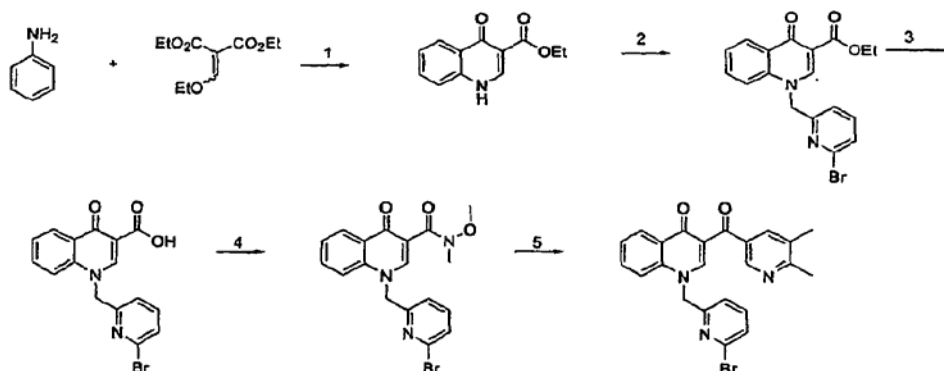
Preparación de 3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 con 200 mg (0,593 mmol) de metoximetil amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 5,2 ml (1,30 mmol, 0,25 M en tetrahidrofurano) de bromuro de 5-metil-2-piridilmagnesio y 2,6 ml de tetrahidrofurano. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 20-100% en hexano y se purificó adicionalmente mediante el análisis por HPLC de fase inversa con una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-70%-TFA al 0,1% para producir 77,6 mg de 3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona. LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₉N₃O₂ [M+H]: 370,15; tiempo de retención de LC en el análisis de HPLC en una columna C18 de gradiente de acetonitrilo al 20-95% con TFA al 0,1% durante 4 minutos: 0,91 min.

Ejemplo 84

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etap 1: Éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se agitaron 31,7 g (147 mmol) de éster dietílico del ácido 2-etoximetileno-malónico y 13,7 g (147 mmol) de anilina puros a 110°C durante 1 h, después se añadieron 300 ml de difenil éter y la temperatura del baño de aceite aumentó a 260°C durante 2 h. Después, la solución se enfrió a la ta, se diluyó con 600 ml de hexanos y se filtró. Los sólidos se lavaron con 200 ml de hexanos y se secaron para producir 23,7 g del producto en forma de un polvo de color pardo claro. LC-MSD, m/z para $C_{12}H_{11}NO_3$ $[M+H]^+ = 218,2$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Etap 2: Éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

Se disolvieron/suspendieron 8,75 g (40,3 mmol) de éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 100 ml de DMF seguido de la adición de 1,93 g (48,3 mmol) de hidruro sódico al 60%. Después de que la formación de burbujas cesara, se añadieron 12,1 g (48,3 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina y la solución se agitó a la t.a. durante una noche. La reacción se interrumpió usando 900 ml de agua, se filtró y se lavó con 200 ml de agua. El sólido se lavó adicionalmente con 100 ml de DCM. Los lavados de DCM se evaporaron y se cromatografiaron sobre sílice usando metanol al 0-30% en DCM. El compuesto purificado se combinó con el sólido lavado para dar 14,9 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etap 3: Ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

Se disolvieron/suspendieron 14,9 g (38,5 mmol) de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en 300 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua. Se añadieron 1,11 g (46,2 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla se calentó hasta 65°C y se agitó durante una

noche. La mezcla se enfrió a la ta, 300 ml de metanol y se añadieron 4 ml de HCl acuoso concentrado y los sólidos se retiraron por filtración. Después, los sólidos se disolvieron/suspendieron en 300 ml de etanol, se llevaron a la temperatura de reflujo, se enfriaron a la ta, se filtraron, se lavaron con 50 ml de éter dietílico y se secaron para producir 9,5 g del producto en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 4: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico metoxi-metil-amida del ácido.

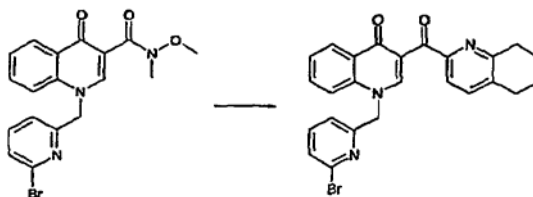
Se añadieron secuencialmente 9,45 g (26,3 mmol) de ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, 2,82 g (28,9 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 22 ml (16 g, 158 mmol) de trietilamina y 18,8 ml (20,1 g, 31,6 mmol) de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50% a 250 ml de acetonitrilo a la ta. Después de 1 h, se añadieron 400 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 300 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por columna ultrarrápida sobre sílice usando metanol al 0-15% en EtOAc para dar 9,62 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 5: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se preparó a partir de 402 mg (1,0 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 513 mg (2,2 mmol) de 5-yodo-2,3-dimetil-piridina en 5 ml de THF con 1,15 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 296 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, *m/z* para $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448,0, 450,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 85

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

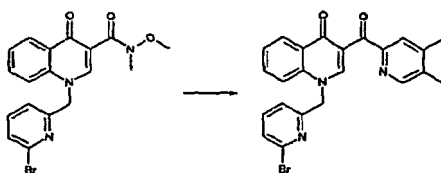


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 327 mg (0,81 mmol) de

metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 4 ml de THF y 527 mg (2,03 mmol) de 2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en 2 ml de THF con 1,01 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 28 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 474,0, 476,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 86

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4,5-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



10

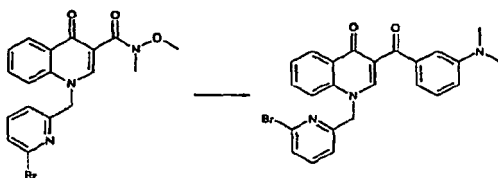
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 86 mg (0,21 mmol) metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 125 mg (0,54 mmol) de 2-yodo-4,5-dimetil-piridina en 1 ml de THF con 0,28 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 21 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448,0, 450,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,2 min.

15

Ejemplo 87

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-dimetilamino-benzoyl)-1*H*-quinolin-4-ona

20



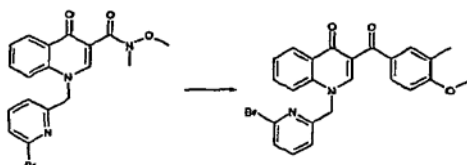
25

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 1,3 ml de bromuro de 3-*N,N*-dimetilaminilnamagnesio 0,5 M. Rendimiento: 97 mg de un sólido de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462,0, 464,0$; tiempo de

retención de HPLC: 2,2 min.

Ejemplo 88

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



5

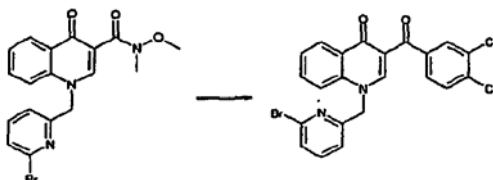
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 1,3 ml de bromuro de 4-metoxi-3-metilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 102 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 463,0, 465,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

10

Ejemplo 89

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dicloro-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

15



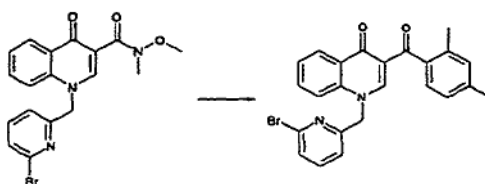
20

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 64 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{13}BrCl_2N_2O_2$ $[M+H]^+ = 487,0, 489,0, 491,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,9 min.

Ejemplo 90

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

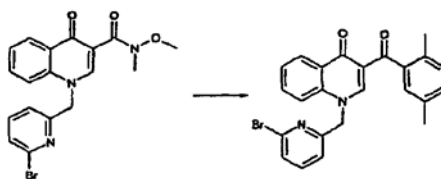
25



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 2,4-dimetilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 57 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447,0, 449,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

Ejemplo 91

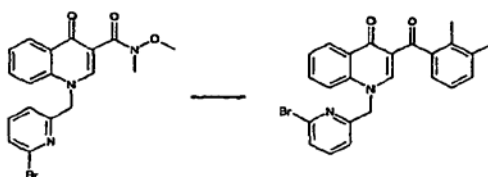
- 10 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,5-dimetil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 2,5-dimetilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 57 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447,0, 449,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

20 Ejemplo 92

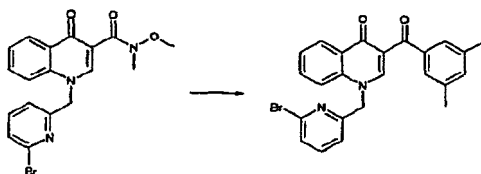
- Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dimetil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 2,3-dimetilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 54 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447,0, 449,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 93

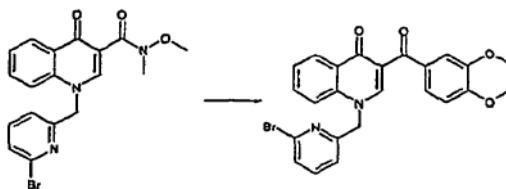
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 3,5-dimetilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 66 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447,0, 449,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

Ejemplo 94

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1H-quinolin-4-ona

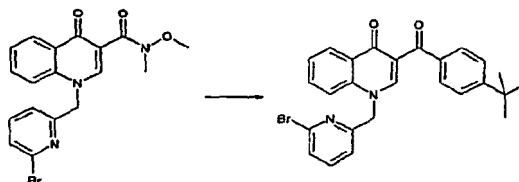


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 3,4-(etilenodioxi)fenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 77 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{17}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 477,0, 479,0$; tiempo de

retención de HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 95

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-*terc*-butil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



5

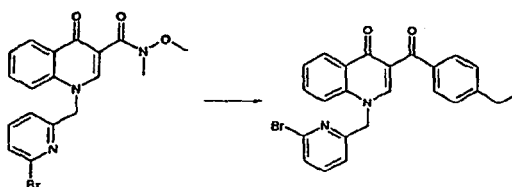
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,25 ml de bromuro de 4-*terc*-butilfenilmagnesio 2 M. Rendimiento: 80 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{23}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 475,0, 477,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,9 min.

10

Ejemplo 96

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-etil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

15



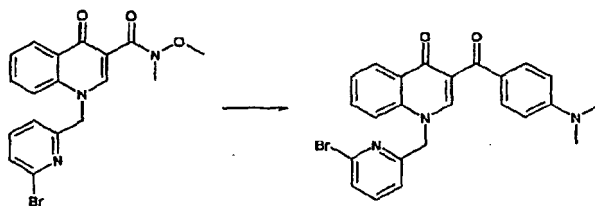
20

Condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-etilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 80 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447,0, 449,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

Ejemplo 97

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-dimetilamino-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

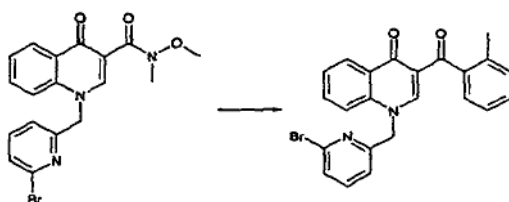
25



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-*N,N*-dimetilanilina magnesio 0,5 M. Rendimiento: 52 mg de un sólido de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462,0, 464,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 98

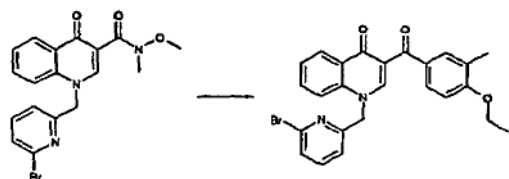
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,49 ml de bromuro de 4-etilfenilmagnesio 1 M. Rendimiento: 55 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 433,0, 435,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 99

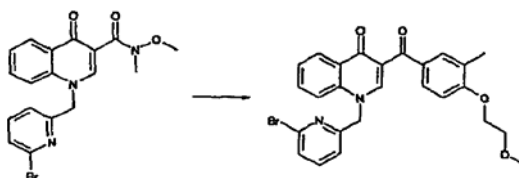
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-etoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 172 mg (0,66 mmol) de 1-etoxi-4-yodo-2-metil-benceno en 1 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 53 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{21}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 477,0, 479,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 100

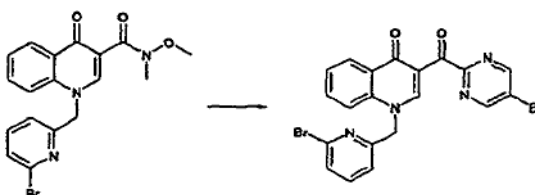
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-3-metil-benzoil]-1*H*-quinolin-4-ona



Condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 192 mg (0,66 mmol) de 4-yodo-1-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-benceno en 2 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 39 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{23}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 507,0, 509,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 101

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5-bromo-pirimidin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

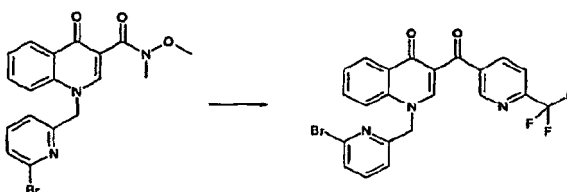


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 187 mg (0,66 mmol) de 5-bromo-2-yodo-pirimidina en 2 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2

M. Rendimiento: 31 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{20}H_{12}Br_2N_4O_2$ $[M+H]^+ = 498,9, 500,9, 502,9$; tiempo de retención de HPLC: 2,2 min.

Ejemplo 102

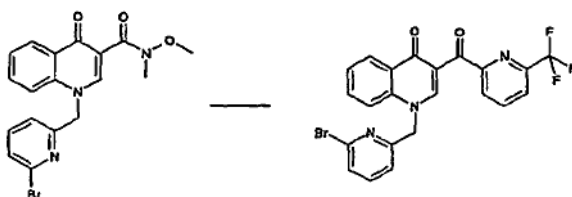
- 5 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 179 mg (0,66 mmol) de 5-yodo-2-trifluorometil-piridina en 1 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 76 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{13}BrF_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 488,0, 490,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 103

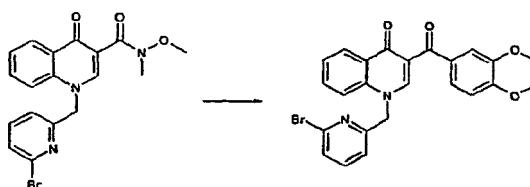
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 239 mg (0,66 mmol) de 5-yodo-2-trifluorometil-piridina al 75% en 1 ml de THF con 0,37 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 78 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{13}BrF_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 488,0, 490,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 104

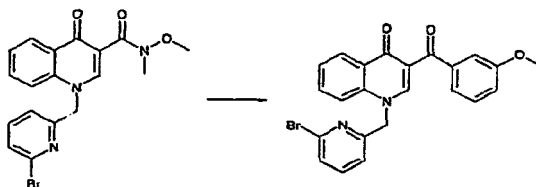
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxi-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 5 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 3,4-dimetoxifenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 55 mg de un sólido de color blanco.
- 10 LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 479,0, 481,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 105

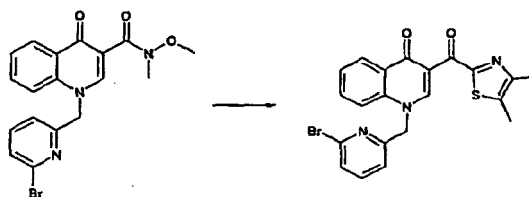
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-metoxi-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1,5 ml de THF y 0,49 ml de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio 1 M. Rendimiento: 53 mg de un sólido de color blanco.
- 20 LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 449,0, 451,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

Ejemplo 106

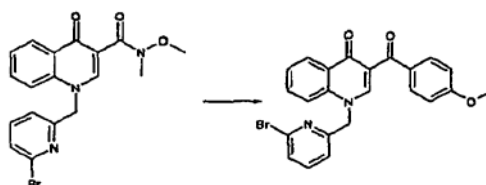
- 25 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4,5-dimetil-tiazol-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se disolvió 585 mg (5,17 mmol) de 4,5-dimetiltiazol en 10 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C . Se añadieron gota a gota 2,07 ml de BuLi 2,5 M en hexanos seguido, después de 15 minutos, de 1,0 g de bromuro de magnesio anhidro. La solución se calentó hasta la ta. El compuesto final se preparó a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 1,64 ml de la solución de sal tiazol. Rendimiento: 13 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,0, 456,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,2 min.

Ejemplo 107

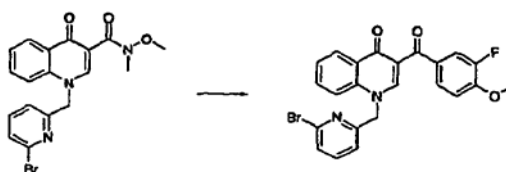
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 98 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio 0,5 M. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,0, 451,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

Ejemplo 108

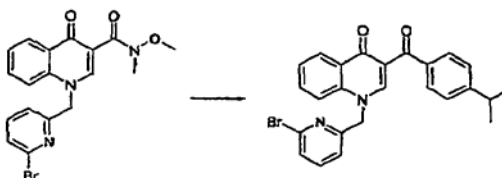
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 57 mg de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,0 (s, 3 H), 5,5 (s, 2H), 6,9-7,0 (m, 2 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,4-7,6 (m, 3 H), 7,6-7,7 (m, 3 H), 8,3 (s, 1 H), 8,4-8,5 (m, 1 H). LC-MSD, m/z for C₂₃H₁₆BrFN₂O₃ [M+H]⁺ = 467,0, 469,0; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

10 Ejemplo 109

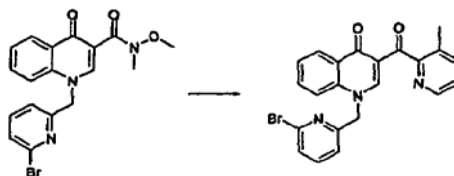
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-isopropil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-*iso*-propilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 52 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₅H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺ = 461,0, 463,0; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

20 Ejemplo 110

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

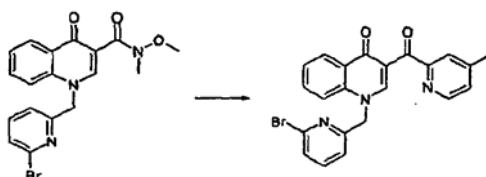


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 1,96 ml de bromuro de 3-metil-2-

piridilmagnesio 0,25 M. Rendimiento: 22 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{16}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 434,0, 436,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

Ejemplo 111

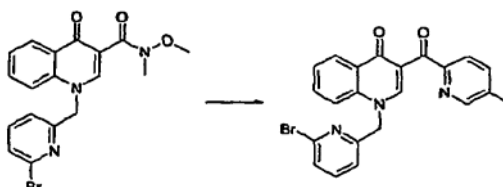
- 5 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 from 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-
 10 metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 1,96 ml de bromuro de 4-metil-2-piridilmagnesio 0,25 M. Rendimiento: 17 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{16}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 434,0, 436,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

Ejemplo 112

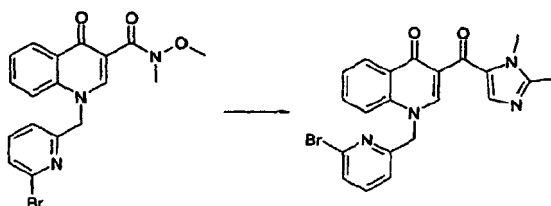
- 15 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-
 20 metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 1,96 ml de bromuro de 5-metil-2-piridilmagnesio 0,25 M. Rendimiento: 33 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{16}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 434,0, 436,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,0 min.

Ejemplo 113

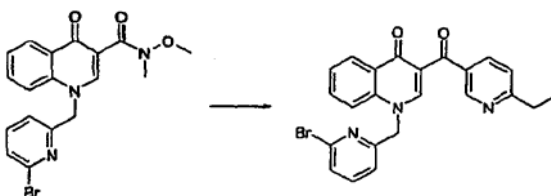
- 25 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dimetil-3*H*-imidazol-4-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de DCM y 146 mg (0,66 mmol) de 5-yodo-1,2-dimetil-1*H*-imidazol en 1 ml de DCM con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 36 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{21}H_{17}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 437,0, 439,0$; tiempo de retención de HPLC: 0,4 min.

10 Ejemplo 114

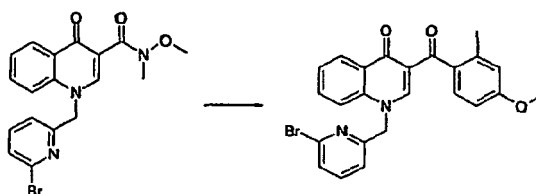
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-etil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 153 mg (0,66 mmol) de 2-etil-5-yodopiridina en 1 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 62 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448,0, 450,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,6 min.

20 Ejemplo 115

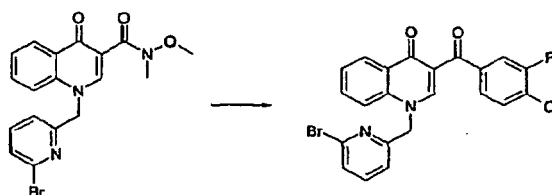
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-2-metilbenzoi)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1,5 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-metoxi-2-metilfenilnagresium 0,5 M. Rendimiento: 41 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 463,0, 465,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 116

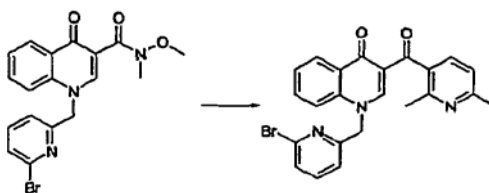
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-cloro-3-fluoro-benzoyl)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1,5 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 52 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{13}BrClFN_2O_2$ $[M+H]^+ = 471,0, 473,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 117

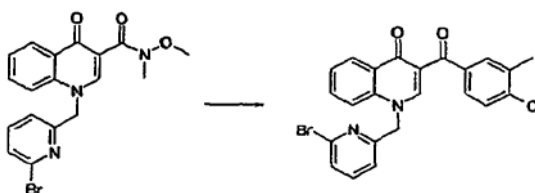
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 105 mg (0,26 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 134 mg (0,58 mmol) de 2,6-dimetil-5-yodo-piridina en 1 ml de THF con 0,30 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 19 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448,0, 450,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,2 min.

Ejemplo 118

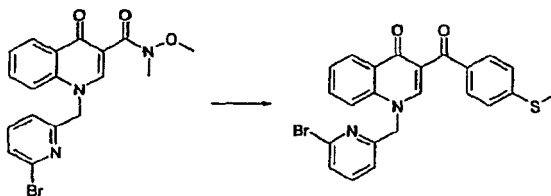
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-cloro-3-metil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 0,98 ml de bromuro de 4-cloro-3-metilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 54 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{16}BrClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 467,0, 469,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 119

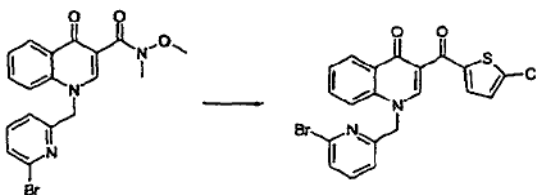
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metilsulfanil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 210 mg (0,52 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 2,3 ml de bromuro de 4-tioanisolemagnesio 0,5 M. Rendimiento: 111 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}BrN_2O_2S$ $[M+H]^+ = 465,0, 467,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 120

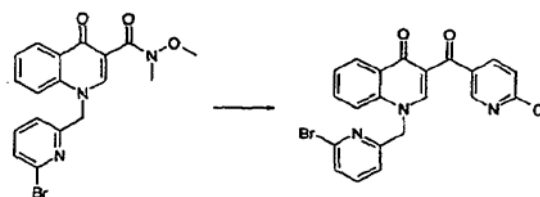
- 10 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 0,5 ml de THF y 2,0 ml de bromuro de 5-cloro-2-tienilmagnesio 0,25 M. Rendimiento: 56 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{20}H_{12}BrClN_2O_2S$ $[M+H]^+ = 458,9, 460,9, 462,9$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

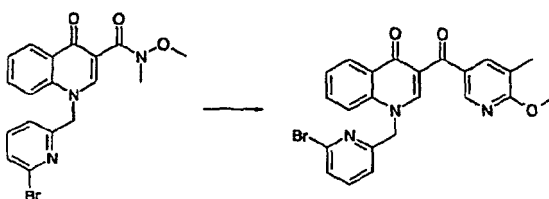
- 20 Ejemplo 121

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 275 mg (0,68 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 360 mg (1,51 mmol) de 2-cloro-5-yodo-
 5 piridina en 2 ml de THF con 0,79 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 187 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{21}H_{13}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+ = 454,0, 456,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,2 min. Ejemplo 122

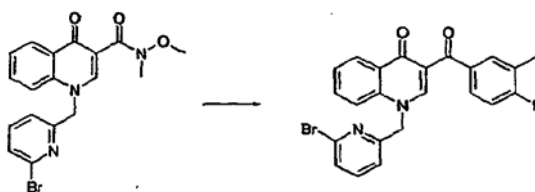
10 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-
 15 quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 164 mg (0,66 mmol) de 5-yodo-2-metoxi-3-metil-piridina en 1 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 40 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 464,0, 466,0$; tiempo de retención de
 20 HPLC: 2,4 min:

Ejemplo 123

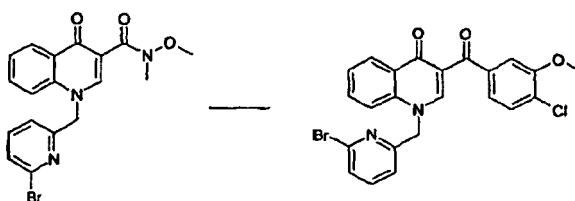
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-fluoro-3-metil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 90 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 0,49 ml de bromuro de 4-fluoro-3-metilfenilmagnesio 1 M. Rendimiento: 40 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{16}BrFN_2O_2$ $[M+H]^+ = 451,0, 453,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 124

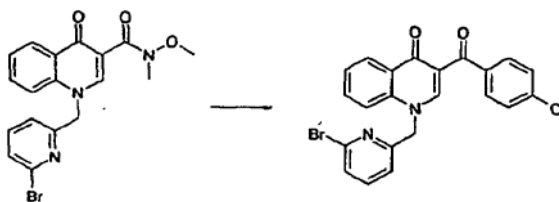
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-cloro-3-metoxibenzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 92 mg (0,22 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 2,01 ml de bromuro de 4-cloro-3-metoxifenilmagnesio 0,25 M. Rendimiento: 40 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{16}BrClN_2O_3$ $[M+H]^+ = 483,0, 485,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,5 min.

Ejemplo 125

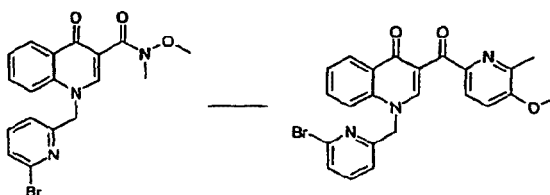
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-cloro-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 150 mg (0,37 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 0,82 ml de bromuro de 4-clorofenilmagnesio 1 M. Rendimiento: 73 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{14}BrClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 453,0, 455,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 126

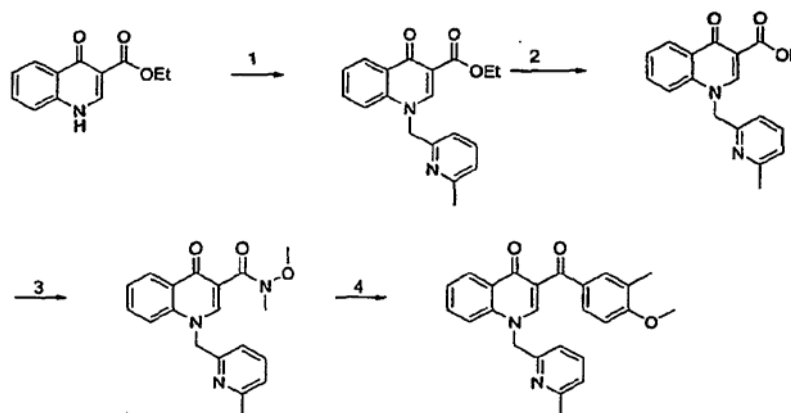
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5-metoxi-6-metilpiridin-2-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,30 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 164 mg (0,66 mmol) de 6-yodo-3-metoxi-2-metil-piridina en 1 ml de THF con 0,34 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 60 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 464,0, 466,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 127

Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 2,87 g (13,2 mmol) de éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 0,64 g (15,9 mmol) de hidruro sódico al 60%, 2,95 g (15,9 mmol) de 2-bromometil-6-metilpiridina en 30 ml de DMF para dar 3,18 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: Ácido 1-(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 60 a partir de 3,15 g (9,77 mmol) de éster etílico del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 80 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua y 0,28 g (11,7 mmol) de hidróxido de litio con un tratamiento que consistía únicamente en la evaporación completa de los disolventes.

Etapa 3: Metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 5 del Ejemplo 60, a partir de ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en bruto, 1,27 g (12,7 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 9 ml (6,5 g, 64,7 mmol) de trietilamina y 9,2 ml (9,83 g, 15,5 mmol) de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50% en 50 ml de acetonitrilo para dar 2,30 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

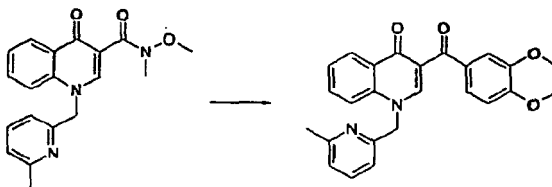
Etapa 4: 3-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-

ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 168 mg (0,50 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2,5 ml de THF y 2,5 ml de bromuro de 4-metoxi-3-metilfenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 107 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{22}N_2O_3$ $[M+H]^+ = 399,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 128

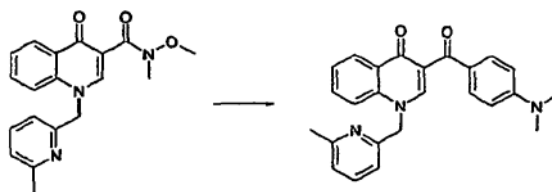
- 10 Preparación de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 161 mg (0,48 mmol) de metoxi-metil amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2,5 ml de THF y 2,4 ml de bromuro de 3,4-(etilenodioxo)fenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 65 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

20 Ejemplo 129

Preparación de 3-(4-dimetilamino-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

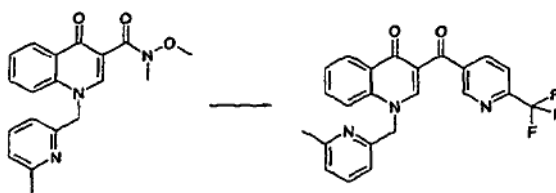


- 25 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 138 mg (0,41 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 2 ml de bromuro de 4-*N,N*-

dimetilanilnamagnesio 0,5 M. Rendimiento: 17 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{23}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 398,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 130

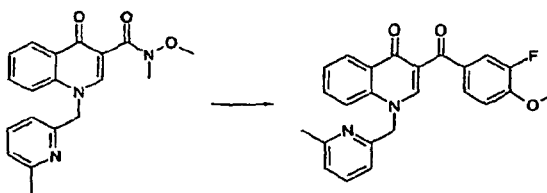
- 5 Preparación de 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,36 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 214 mg (0,78 mmol) de 5-yodo-2-trifluorometil-piridina en 1,5 ml de THF con 0,41 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 81 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{16}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 424,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,2 min.

Ejemplo 131

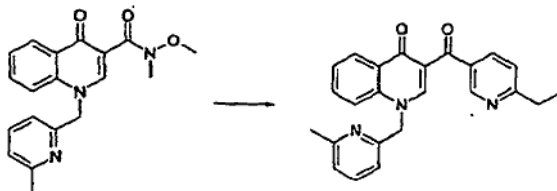
- Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 120 mg (0,36 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 1,6 ml de bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 95 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}FN_2O_3$ $[M+H]^+ = 403,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 132

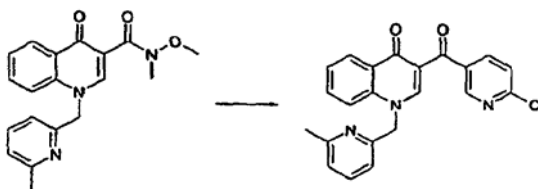
Preparación de 3-(6-etil-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 85 mg (0,25 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2,5 ml de THF y 129 mg (0,56 mmol) de 2-etil-5-yodopiridina en 1 ml de THF con 0,29 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 41 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384,1$; tiempo de retención de HPLC: 0,7 min.

Ejemplo 133

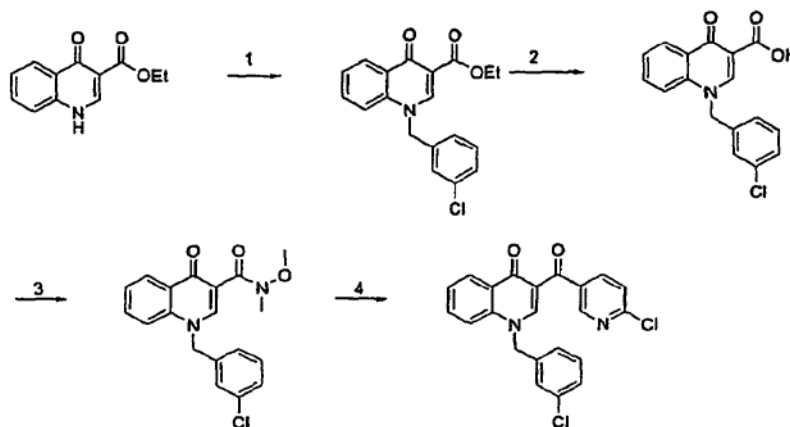
Preparación de 3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 800 mg (2,37 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 25 ml de THF y 1,25 g (5,22 mmol) de 2-cloro-5-yodopiridina en 7 ml de THF con 2,73 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 635 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{16}ClN_3O_2$ $[M+H]^+ = 390,1, 392,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,0 min.

Ejemplo 134

Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 3 a partir de 5,08 g (23,4 mmol) de éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 1,12 g (28,1 mmol) de hidruro sódico al 60% y 4,52 g (28,1 mmol) de cloruro de 3-clorobencilo en 60 ml de DMF a 60°C para dar 7,01 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: Ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 60 a partir de 7,00 g (20,5 mmol) de éster etílico del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 200 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua y 0,98 g (41,0 mmol) de hidróxido de litio con un tratamiento que consistía únicamente en la evaporación completa de los disolventes. El residuo se tomó directamente para la etapa 3.

Etapa 3: Metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

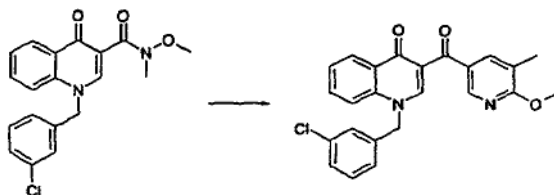
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 5 del Ejemplo 60 a partir del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en bruto, 2,21 g (22,6 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 14,3 ml (10,4 g, 103 mmol) de trietilamina y 14,6 ml (15,6 g, 24,5 mmol) de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico al 50% en 100 ml de acetonitrilo para dar 3,10 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 600 mg (1,68 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 4 ml de THF y 887 mg (3,70 mmol) de 2-cloro-5-yodo-piridina en 4 ml de THF con 1,93 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 418 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ = 409,0, 411,0; tiempo de retención de HPLC: 3,3 min.

Ejemplo 135

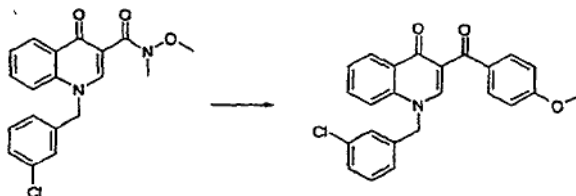
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 119 mg (0,33 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 1 ml de THF y 183 mg (0,73 mmol) de 5-yodo-2-metoxi-3-metil-piridina en 1 ml de THF con 0,38 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 86 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ = 419,1, 421,1; tiempo de retención de HPLC: 3,1 min.

Ejemplo 136

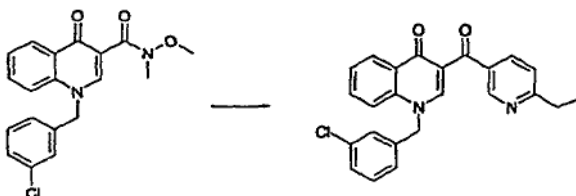
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 300 mg (0,84 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 3,7 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio 0,5 M. Rendimiento: 168 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}ClNO_3$ $[M+H]^+$ = 404,1, 406,0; tiempo de retención de HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 137

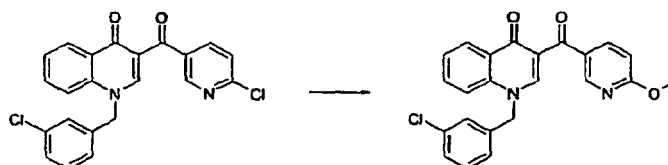
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-etil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 5 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 300 mg (0,84 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 2 ml de THF y 433 mg (1,86 mmol) de 2-etil-5-yodo-piridina en 2 ml de THF con 0,97 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 127
- 10 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{19}ClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 403,1$, 405,1; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

Ejemplo 138

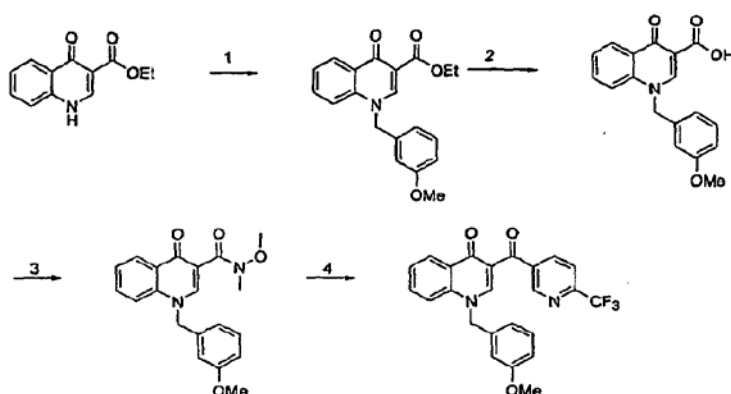
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 151 mg (0,37 mmol) de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 170 mg (3,15 mmol) de metóxido sódico se agitaron en 2 ml de metanol seco en un
- 20 recipiente cerrado herméticamente a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 134 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para dar $C_{23}H_{17}ClN_2O_3$ $[M+H]^+ = 405,1$, 407,1; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

Ejemplo 139

- 25 Preparación de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 3,00 g (13,8 mmol) de éster etílico del ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 0,66 g (16,6 mmol) de hidruro sódico al 60%, 2,60 g (16,6 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo en 30 ml de DMF para dar 3,10 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2: Ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 60 a partir de 3,10 g (8,80 mmol) de éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 40 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua y 0,44 g (18,3 mmol) de hidróxido de litio con un tratamiento que consistía únicamente en la evaporación de los disolventes completa.

Etapa 3: Metoxi-metil-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

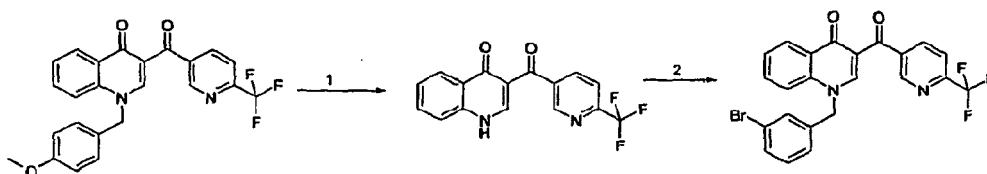
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 5 del Ejemplo 60 a partir de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en bruto, 1,03 g (10,6 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 6,1 ml (4,43 g, 43,8 mmol) de trietilamina y 6,3 ml (6,80 g, 10,7 mmol) de anhídrido cíclico ácido 1-propanofosfónico al 50% en 30 ml de acetonitrilo para dar 1,90 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 4: 1-(4-Metoxi-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 864 mg (2,45 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 8 ml de THF y 1,47 g (5,40 mmol) de 2-etil-5-yodo-piridina en 8 ml de THF con 2,82 ml de cloruro de isopropilmagnesio 2 M. Rendimiento: 800 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+ = 439,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 140

Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Etapa 1: 3-(6-Trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona

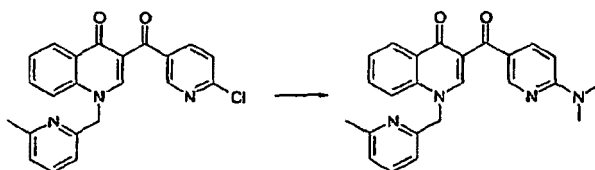
Se calentaron 800 mg (1,83 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona en un tubo cerrado herméticamente a 120°C en 15 ml de HCl 4 M en dioxano durante 20 h. La solución se evaporó y el residuo se expuso a ultrasonidos en 20 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La filtración del residuo se continuó con lavado acuoso, se lavo con DCM y el secado dió 340 mg de un polvo de color pardo claro. LC-MSD, m/z para $C_{16}H_9F_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 319,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

Etapa 2: 1-(3-Bromo-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60 a partir de 71 mg (0,22 mmol) de 3-(6-trifluorometil-piridin-3-carbonil)-1H-quinolin-4-ona, 11 mg (0,27 mmol) de hidruro sódico al 60%, 67 mg (0,27 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 85 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{14}BrF_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 487,0, 489,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

Ejemplo 141

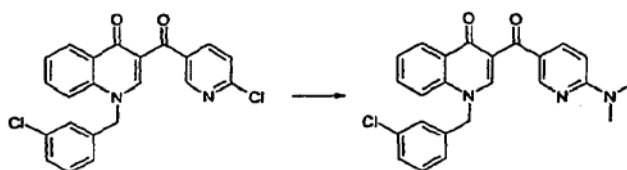
Preparación de 3-(6-dimetilamino-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona



Se calentaron 95 mg (0,37 mmol) de 3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona con 3 ml de una solución de dimetilamina 2 M en THF en un recipiente cerrado herméticamente a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 88 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₂N₄O₂ [M+H]⁺ = 399,1; tiempo de retención de HPLC: 0,5 min.

Ejemplo 142

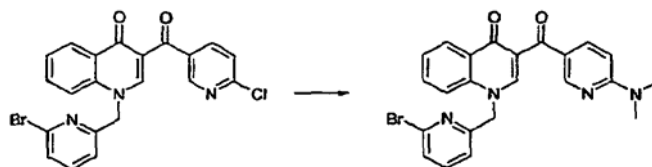
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Ejemplo 141, a partir de 151 mg (0,37 mmol) de 1-(3-cloro-bencil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 2 ml de una solución de dimetilamina 2 M. Rendimiento: 127 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₀ClN₃O₂ [M+H]⁺ = 418,1, 420,1; tiempo de retención de HPLC: 1,6 min.

Ejemplo 143

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

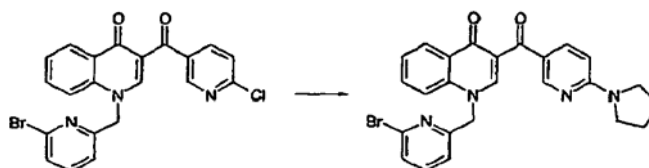


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 141, a partir de 42 mg (0,092 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 1 ml de una

solución de dimetilamina. Rendimiento: 17 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{19}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 463,0, 465,0$; tiempo de retención de HPLC: 0,6 min.

Ejemplo 144

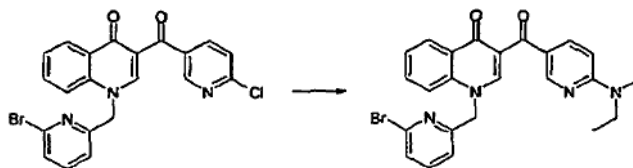
- 5 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 10 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 141, a partir de 103 mg (0,23 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 0,5 ml de pirrolidina en 2 ml de THF. Rendimiento: 50 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{21}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 489,0, 491,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,1 min.

Ejemplo 145

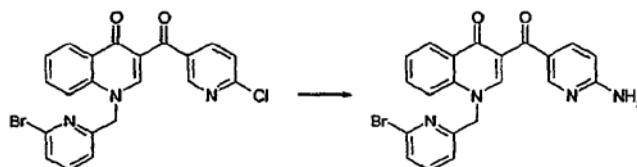
- 15 Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-dietilamino-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 20 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 141 a partir de 97 mg (0,21 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 3 ml de dietilamina en 7 ml de THF. Rendimiento: 50 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{23}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 491,0, 493,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,9 min.

Ejemplo 146

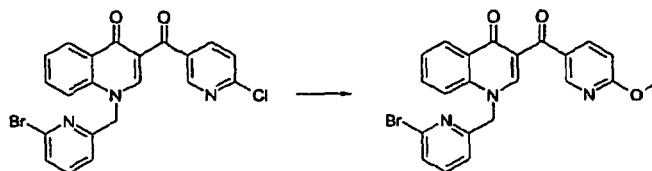
- 25 Preparación de 3-(6-amino-piridin-3-carbonil)-1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se calentaron 100 mg (0,22 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 72 mg (1,1 mmol) de azida sódica a 100°C en 1 ml de DMF durante 1 h. La temperatura de la solución se disminuyó a 70°C y se añadió 1 ml de agua seguido de 214 µl (155 mg, 1,54 mmol) de trietilamina y 378 mg (1,32 mmol) de clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina. Después de 1 h de tiempo de reacción, la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa seguido de cromatografía ultrarrápida para dar 60 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para C₂₁H₁₅BrN₄O₂ [M+H]⁺ = 435,0, 437,0; tiempo de retención de HPLC: 0,6 min.

Ejemplo 147

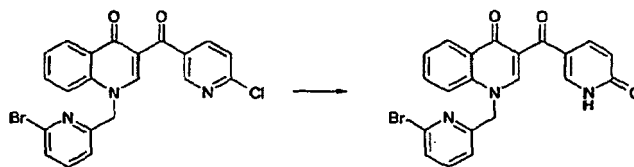
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 141, a partir de 38 mg (0,084 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 90 mg (1,67 mmol) de metóxido sódico y 1 ml de metanol seco. Rendimiento: 19 mg de un polvo de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₂H₁₆BrN₃O₃ [M+H]⁺ = 450,0, 452,0; tiempo de retención de HPLC: 2,3 min.

Ejemplo 148

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

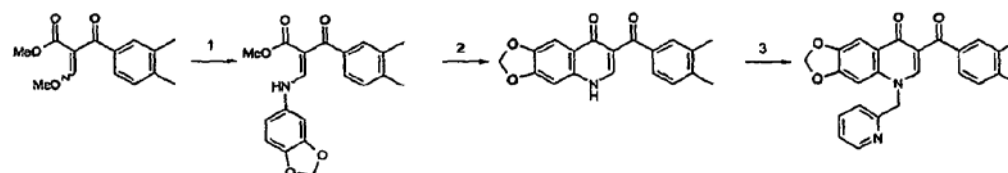


Se calentaron 70 mg (0,22 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona a 100°C en 2 ml de ácido bromhídrico acuoso concentrado en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La solución se evaporó y se purificó por HPLC de fase inversa y se

convirtió en la base libre para dar 36 mg de un polvo de color amarillo. LC-MSD, m/z para C₂₁H₁₄BrN₃O₃ [M+H]⁺ = 436,0, 438,0; tiempo de retención de HPLC: 1,4 min.

Ejemplo 149

Preparación de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona



Etapas 1: Síntesis de éster metílico del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(3,4-dimetil-benzoil)-acrílico

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-metoxi-acrílico en bruto (4,03 g, 16,3 mmol) y benzo[1,3]dioxol-5-ilamina (2,45 g, 17,9 mmol). Rendimiento: 3,14 g de un sólido cristalino de color amarillo: LC-MSD, m/z para C₂₀H₂₀NO₅ [M+H]⁺ = 354,4; tiempo de retención de HPLC: 2,8 min.

Etapas 2: Síntesis de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(3,4-dimetil-benzoil)-acrílico (1,69 g, 4,78 mmol). Rendimiento: 0,95 g de cristales de color blanquecino: LC-MSD, m/z para C₁₉H₁₅NO₄ [M+H]⁺ = 322,4; tiempo de retención de HPLC: 1,7 min.

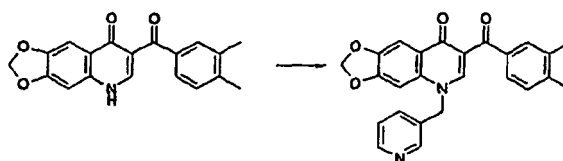
Etapas 3: Síntesis de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5-piridin-2-ilmetil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 71 mg (0,22 mmol) de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona, 23 mg de hidruro sódico al 60%, 72 mg de bromhidrato de 2-bromometilpiridina y 1,3 ml de *N,N*-

dimetilforinamida. Rendimiento: 75 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413,5$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 150

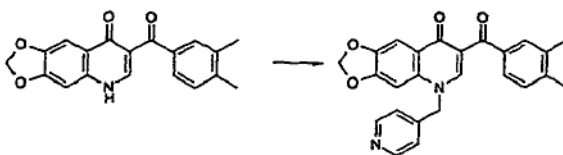
Preparación de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5-piridin-3-ilmetil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 71 mg (0,22 mmol) de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona, 23 mg de hidruro sódico al 60%, 72 mg de bromhidrato de 3-bromometilpiridina y 1,3 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 45 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413,5$; tiempo de retención de HPLC: 1,5 min.

Ejemplo 151

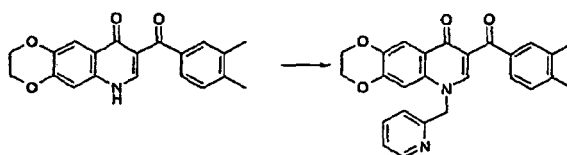
Preparación de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5-piridin-4-ilmetil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 71 mg (0,22 mmol) de 7-(3,4-dimetil-benzoil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-ona, 23 mg de hidruro sódico al 60%, 72 mg de bromhidrato de 4-bromometilpiridina y 1,3 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 61 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413,5$; tiempo de retención de HPLC: 1,2 min.

Ejemplo 152

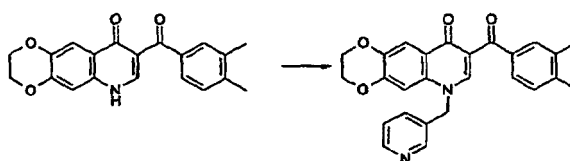
Preparación de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-6-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxaino[2,3-g]quinolin-9-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 58 mg (0,17 mmol) de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona, 18 mg de hidruro sódico al 60%, 57 mg de bromhidrato de 2-bromometilpiridina y 1,2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 63 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 427,5$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 153

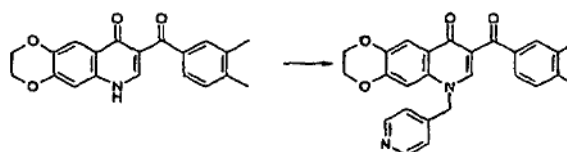
Preparación de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-6-piridin-3-ilmetil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 58 mg (0,17 mmol) de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona, 18 mg de hidruro sódico al 60%, 57 mg de bromhidruro de 3-bromometilpiridina y 1,2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 55 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 427,5$; tiempo de retención de HPLC: 1,6 min.

Ejemplo 154

Preparación de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-6-piridin-4-ilmetil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-ona

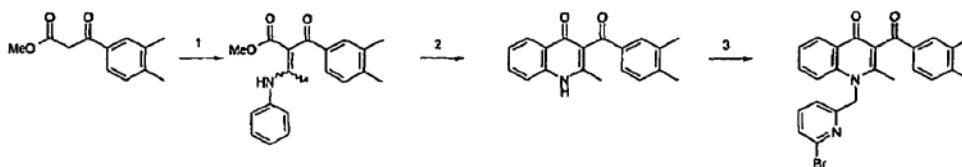


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 58 mg (0,17 mmol) de 8-(3,4-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*g*]quinolin-9-ona, 18 mg de hidruro sódico al 60%, 57 mg de bromhidrato de 4-bromometilpiridina y 1,2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 52 mg de un sólido de color blanco:
 5 LC-MSD, *m/z* para $C_{26}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 427,5$; tiempo de retención de HPLC: 1,4 min.

Ejemplo 156

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-2-metil-1*H*-quinolin-4-ona



10

Etapa 1: Síntesis de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-fenilamino-but-2-enoico

Se calentaron 10,6 g (51,4 mmol) de éster metílico del ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propiónico con 12,4 g (103 mmol) de ortoacetato de trimetilo y 5,51 g (54,0 mmol) de anhídrido acético a 115°C durante 3 días. La mezcla se evaporó y se combinó con 4,69 ml (51,4 mmol) de anilina. Rendimiento: 8,60 g
 15 de un sólido de color amarillo (después de la cromatografía ultrarrápida que contenía éster metílico del ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propiónico inseparable): LC-MSD, *m/z* for $C_{20}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+ = 324,2$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.
 20

Etapa 2: Síntesis de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2-metil-1*H*-quinolin-4-ona

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 2-(3,4-dimetil-benzoil)-3-fenilamino-but-2-enoico (8,60 g, 26,6 mmol).
 25 Rendimiento: 0,92 g de cristales de color blanquecino después de recristalización en metanol caliente: LC-MSD, *m/z* para $C_{19}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+ = 292,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,7 min.

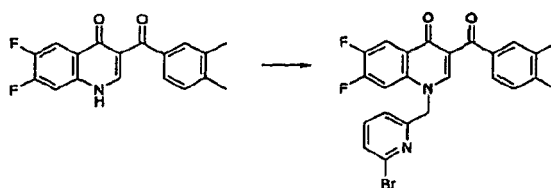
Etapa 3: Síntesis de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-2-metil-1*H*-quinolin-4-ona

30 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 57 mg (0,20 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-2-metil-1*H*-quinolin-4-ona, 9 mg (0,24 mmol) de hidruro sódico

al 60%, 59 mg de 2-bromo-6-bromometil-piridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 44 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{25}H_{21}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 461,1, 463,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

5 Ejemplo 157

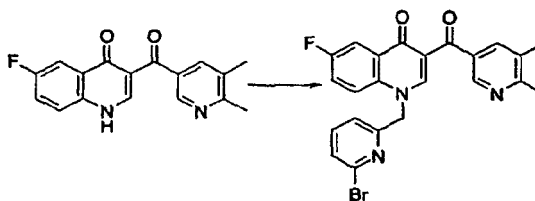
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 74 mg (0,24 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona, 71 mg (0,28 mmol) de 2-bromo-6-bromometil-piridina, 0,57 ml de una solución de tolueno 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida potásica y 2 ml de THF. Rendimiento: 73 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{17}BrF_2N_2O_2$ $[M+H]^+ = 483,4, 485,4$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

15 Ejemplo 158

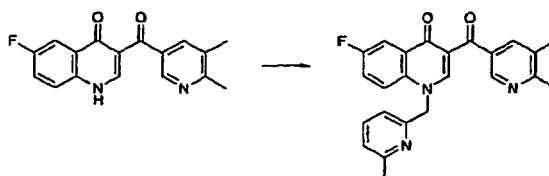
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona, 8 mg (0,20 mmol) de hidruro sódico al 60% y 51 mg (0,20 mmol) de 2-bromo-6-bromometilpiridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 38 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{23}H_{17}BrFN_3O_2$ $[M+H]^+ = 466,2, 468,1$; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 159

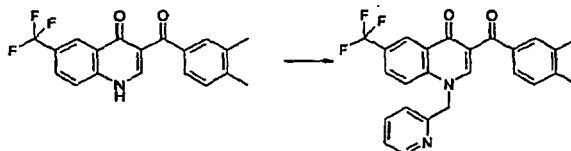
Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-6-fluoro-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 5 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 71 mg (0,24 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona, 12 mg (0,29 mmol) de hidruro sódico al 60%, 53 mg (0,29 mmol) de 2-bromometil-6-metilpiridina y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 67 mg de un sólido de color blanco:
- 10 LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}FN_3O_2$ $[M+H]^+ = 402,1$; tiempo de retención de HPLC: 0,7 min.

Ejemplo 160

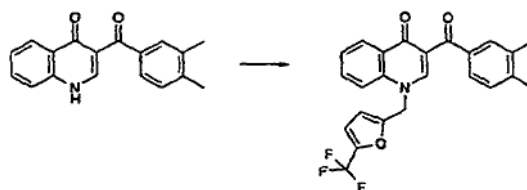
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-piridin-2-ilmetil-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona



- 15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 55 mg (0,16 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-6-trifluorometil-1*H*-quinolin-4-ona, 18 mg de hidruro sódico al 60%, 52 mg de bromhidrato de 2-bromometilpiridina y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 49 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD,
- 20 m/z para $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 437,5$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 161

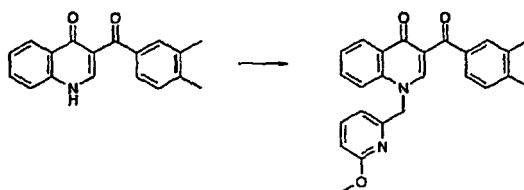
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 55 mg (0,20 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 10 mg de hidruro sódico al 60%, 55 mg (0,24 mmol) de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 70 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}F_3NO_3$ $[M+H]^+ = 426,4$; tiempo de retención de HPLC: 2,7 min.

Ejemplo 162

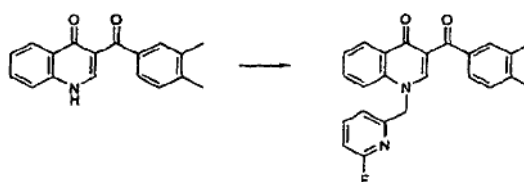
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 50 mg (0,18 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 9 mg (0,21 mmol) de hidruro sódico al 60%, 44 mg (0,22 mmol) de 2-bromometil-6-metoxipiridina y 0,8 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 45 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{22}N_2O_3$ $[M+H]^+ = 399,3$; tiempo de retención de HPLC: 2,8 min.

Ejemplo 163

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

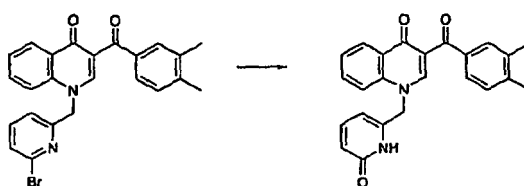


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 49 mg (0,18 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 8 mg (0,21 mmol) de hidruro sódico al 60%, 40 mg (0,21 mmol) de 2-bromometil-6-fluoro-piridina y 0,8 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 28 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₉FN₂O₂ [M+H]⁺ = 387,3; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 164

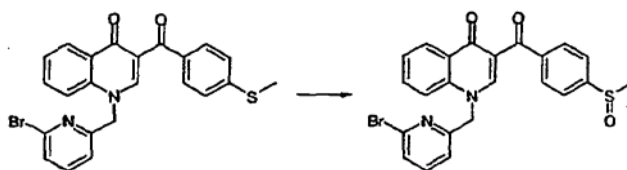
Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se calentaron 182 mg (0,41 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona en una solución de 3 ml de ácido acético y 3 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado en un tubo cerrado herméticamente a 150°C durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la conversión en la base libre dio 95 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₀N₂O₃ [M+H]⁺ = 385,1; tiempo de retención de HPLC: 0,4 min.

Ejemplo 165

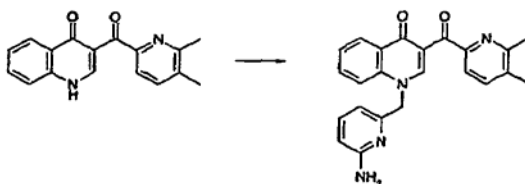
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metanosulfinil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se disolvieron 42 mg (0,09 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metilsulfanil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona en 1 ml de ácido acético seguido de la adición de 16 µl de peróxido de hidrógeno acuoso al 35%. La reacción se agitó a la ta durante 20 h y se evaporó. La purificación usando cromatografía ultrarrápida dio 33 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₃H₁₇BrN₂O₃S [M+H]⁺ = 481,0, 483,0; tiempo de retención de HPLC: 1,8 min.

Ejemplo 166

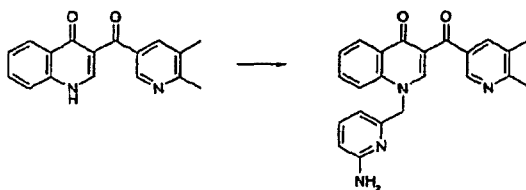
Preparación de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 127 mg (0,46 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 22 mg (0,55 mmol) de hidruro
 5 sódico al 60%, 155 mg (0,55 mmol) de *N*-(6-bromometil-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Los 130 mg de producto de trifluoroacetamida se calentaron a 60°C en una mezcla de 1 ml de metanol y 4 ml de dietilamina durante 3 h y después durante una noche a 45°C. El producto se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de DCM.
 10 Rendimiento: 36 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{23}H_{20}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 385,2$; tiempo de retención de HPLC: 0,8 min.

Ejemplo 167

Preparación de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

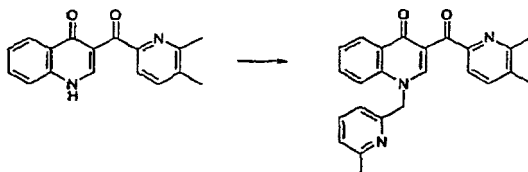


15

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 75 mg (0,27 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 13 mg (0,32 mmol) de hidruro
 20 sódico al 60%, 92 mg (0,32 mmol) de *N*-(6-bromometil-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 20 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{23}H_{20}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 385,1$; tiempo de retención de HPLC: 0,3 min.

Ejemplo 168

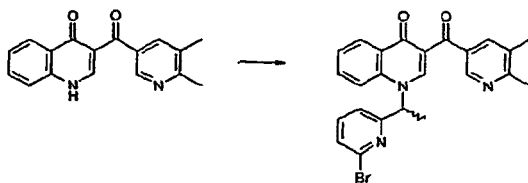
Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 25



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 95 mg (0,34 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 16 mg (0,41 mmol) de hidruro sódico al 60%, 77 mg (0,41 mmol) de 2-bromometil-6-metil-piridina y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 14 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 169

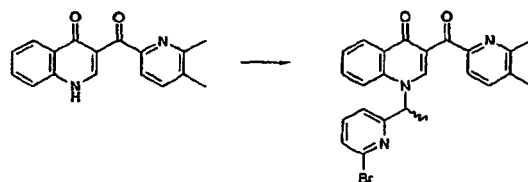
Preparación de 1-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-etil]-3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 55 mg (0,20 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 10 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico al 60%, 68 mg (0,26 mmol) de 2-bromo-6-(1-bromo-etil)-piridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 24 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, *m/z* para $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462,0, 464,0$; tiempo de retención de HPLC: 1,4 min.

Ejemplo 170

Preparación de 1-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-etil]-3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



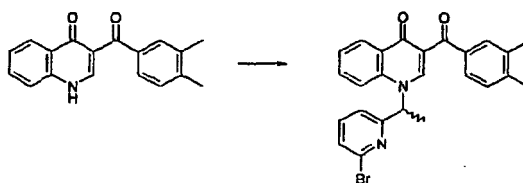
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,18 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 9 mg (0,22 mmol) de hidruro sódico al 60%, 57 mg (0,22 mmol) de 2-bromo-6-(1-bromo-etil)-piridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 4,4 mg de un sólido de color blanco:

5 LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{20}BrN_3O_7$ $[M+H]^+ = 462,0, 464,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,0 min.

Ejemplo 171

Preparación de 1-[1-(6-bromo-piridin-2-il)-etil]-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



10

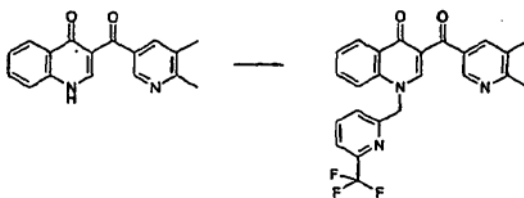
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 52 mg (0,19 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 9 mg (0,23 mmol) de hidruro sódico al 60%, 60 mg (0,23 mmol) de 2-bromo-6-(1-bromo-etil)-piridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 32 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD,

15 m/z para $C_{25}H_{21}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 461,0, 463,0$; tiempo de retención de HPLC: 2,6 min.

Ejemplo 172

Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

20



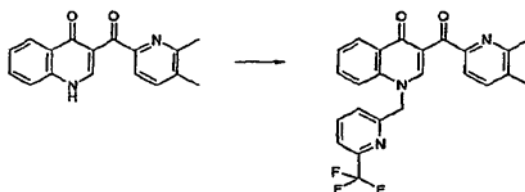
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 60 mg (0,22 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 10 mg (0,26 mmol) de hidruro sódico al 60%, 62 mg (0,26 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 29 mg de un sólido de color blanco:

25 LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 438,1$; tiempo de retención de

HPLC: 1,4 min.

Ejemplo 173

Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



5

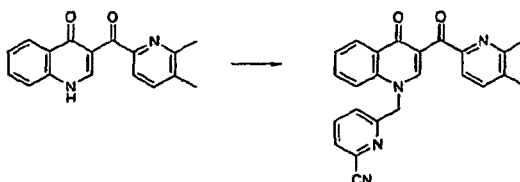
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 63 mg (0,23 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 11 mg (0,27 mmol) de hidruro sódico al 60%, 65 mg (0,27 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometilpiridina y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 31 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 438,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,6 min.

10

Ejemplo 174

Preparación de 6-[3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

15



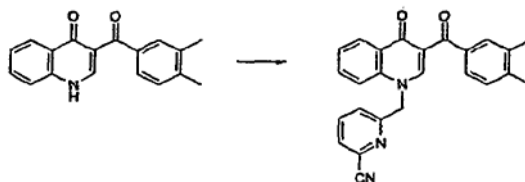
20

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 67 mg (0,24 mmol) de 3-(5,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 12 mg (0,29 mmol) de hidruro sódico al 60%, 57 mg (0,29 mmol) de 6-bromometil-piridin-2-carbonitrilo y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 34 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 395,1$; tiempo de retención de HPLC: 1,0 min.

Ejemplo 175

Preparación de 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

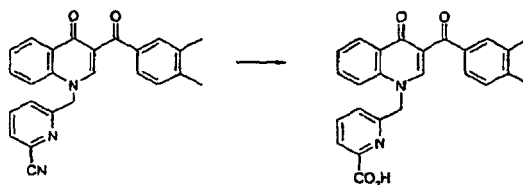
25



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 51 mg (0,18 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 9 mg (0,22 mmol) de hidruro sódico al 60%, 44 mg (0,22 mmol) de 6-bromometil-piridin-2-carbonitrilo y 0,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento: 27 mg de un sólido de color blanco: LC-MSD, m/z para C₂₅H₁₉N₃O₂ [M+H]⁺ = 394,1; tiempo de retención de HPLC: 2,1 min.

Ejemplo 176

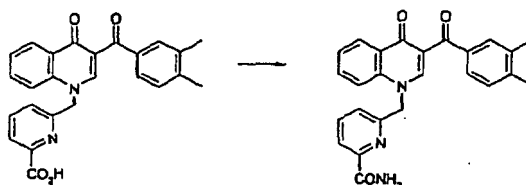
Preparación de ácido 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carboxílico



Se calentaron 49 mg (0,12 mmol) de 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo a 100°C durante 1 h en 3 g de ácido sulfúrico acuoso al 70%. Después, la solución se enfrió, se diluyó con 20 ml de agua y se filtró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y se convirtió en una sal HCl para dar 28 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para C₂₅H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ = 413,1; tiempo de retención de HPLC: 1,7 min.

Ejemplo 177

Preparación de amida del ácido 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carboxílico



Se disolvieron 27 mg (0,06 mmol) clorhidrato del ácido 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carboxílico en una mezcla de 2 ml

de DMSO y 0,2 ml de amoniaco metanólico 2 M seguido de la adición de 100 mg (0,36 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. La mezcla se agitó durante 1 h a la t.a. seguido de purificación sobre HPLC de fase inversa y cromatografía ultrarrápida para dar 17 mg de un sólido de color blanco. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{21}N_3O_3$ $[M+H]^+ = 412,2$; tiempo de retención de HPLC: 1,7 min.

Ejemplo 178

Preparación de 1-(2-fluoro-bencil)-3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



10

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 15,6 mg (0,39 mmol) de NaH (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de DMF anhidra, 78 mg (0,4 mmol) de bromuro de 2-fluorobencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 37 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{21}H_{14}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: 360,5, $[M+2H]^+$: 361,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,287 min.

15

Ejemplo 179

Preparación de 1-(3-metil-bencil)-3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona

20



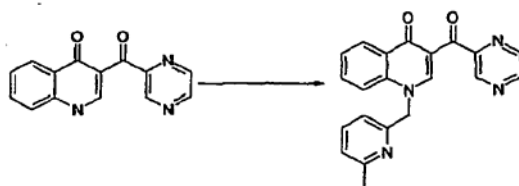
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 15,6 mg (0,39 mmol) de NaH (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de DMF anhidra, 76 mg (0,4 mmol) de bromuro de 3-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 35 mg de un

25

sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{22}H_{17}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 356,5, $[M+2H]^+$: 357,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,394 min.

Ejemplo 180

- 5 Preparación de 1-(2-metil-bencil)3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 15,6 mg (0,39 mmol) de NaH (60%), 75 mg (0,30 mmol) de 3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 3 ml de DMF anhidra, 76 mg (0,4 mmol) de bromuro de 2-metilbencilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 41 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{21}H_{16}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 357,5, $[M+2H]^+$: 358,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,895 min.

Ejemplo 181

- Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 104 mg (2,6 mmol) de NaH (60%), 470 mg (1,70 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona, 12 ml de DMF anhidra, 470 mg (2,33 mmol) de (3-bromometil-fenil)-metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 350 mg de un sólido transparente. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{22}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 399,5, $[M+2H]^+$: 400,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-

TFA al 0,1% durante 4 min: 2,226 min.

Ejemplo 182

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-metoximetil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

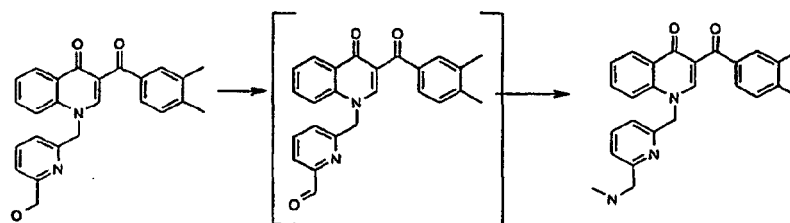


5

Se disolvieron 50 mg (0,13 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona en 3 ml de DMSO. Se añadieron 28 mg (0,5 mmol) de hidróxido potásico en la solución y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de hielo-agua. La mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 30 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{24}N_2O_3$ [M+H]⁺: 413,5, [M+2H]⁺: 414,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,492 min.

15 Ejemplo 183

Preparación de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(3-metilaminometil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se disolvieron 80 mg (0,2 mmol) de 3-(3,4-dimetil-benzoil)-1-(6-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona en 6 ml de diclorometano. A la solución se le añadieron 200 mg (0,5 mmol) de reactivo de Dess-Martin y la mezcla se agitó a la ta durante 4 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 20 ml de agua, 4 ml de una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico y 200 mg de tiosulfato sódico. La mezcla se extrajo con 20 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto

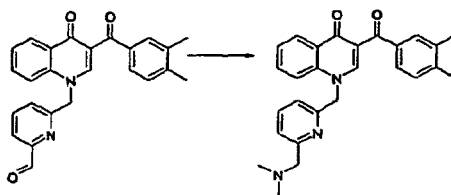
25

obtenido se usó directamente para la siguiente etapa.

Se mezclaron 40 mg (0,1 mmol) de 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbaldehído en bruto, 0,06 ml (2,0 M, 0,12 mmol) de metilamina en THF y 44 mg (0,2 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico en 3 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 22 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para C₂₆H₂₅N₃O₂ [M+H]⁺: 412,5, [M+2H]⁺: 413,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,963 min.

Ejemplo 184

Preparación de 1-(6-dimetilaminometil-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

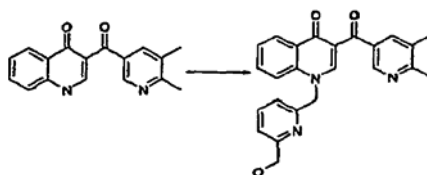


15

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 183, a partir de 140 mg (0,1 mmol) de 6-[3-(3,4-dimetil-benzoil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbaldehído en bruto, 0,06 ml (2,0 M, 0,12 mmol) de dimetilamina en THF y 44 mg (0,2 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico en 3 ml de diclorometano. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 19 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para C₂₇H₂₇N₃O₂ [M+H]⁺: 426,5, [M+2H]⁺: 427,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,826 min.

25 Ejemplo 185

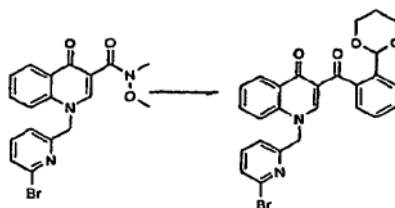
Preparación de 3-(5,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-1-(6-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 104 mg (2,6 mmol) de NaH (60%), 470 mg (1,7 mmol) de 3-(pirazina-2-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona, 12 ml de DMF anhidra, 470 mg (2,33 mmol) de (6-bromometil-piridin-2-il)-metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 350 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, *m/z* para C₂₄H₂₁N₃O₃ [M+H]⁺: 400,5, [M+2H]⁺: 401,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 0,517 min.

10 Ejemplo 186

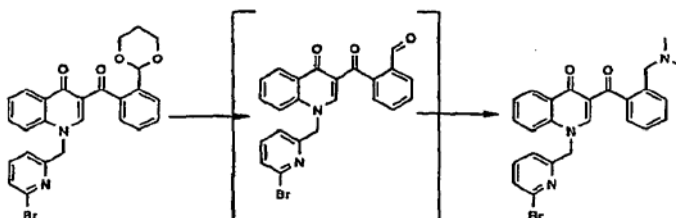
Preparación 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2-[1,3]dioxan-2-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, se disolvió 1,01 g (2,5 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 10 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 22 ml (0,25 M, 5,5 mmol) de una solución de bromuro de 2-(1,3-dioxan-2-il)-fenilmagnesio en THF a 0°C. La mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. Se añadieron 20 ml de cloruro de amonio acuoso sat. y la mezcla se extrajo 2 veces con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se recogió, se combinó, se secó sobre MgSO₄ durante una noche. Se filtró MgSO₄ sólido y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1,1 g de producto en forma de un sólido incoloro. LC-MSD, *m/z* para C₂₆H₂₁N₂O₄Br [M+H]⁺: 505,5, [M+2H]⁺: 506,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,337 min.

Ejemplo 187

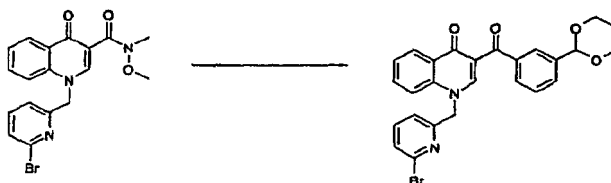
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2-dimetilaminometil-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



- 5 Se disolvieron 1,01 g de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2-[1,3]dioxan-2-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona en 10 ml de HCl 4 N en dioxano y la mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. (50 ml, 2 veces), NaCl acuoso sat. (50 ml, 2 veces) y después se concentró a sequedad.
- 10 El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa de reacción. Se disolvieron 92 mg (0,2 mmol) de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzaldehído en bruto en 3 ml de diclorometano. Se añadieron 150 µl (2,0 M, 0,3 mmol) de *N,N*-dimetilamina, 221 mg (1,0 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico en la solución y la mezcla se agitó a la ta durante 2
- 15 horas. Se añadieron 5 ml de bicarbonato sódico acuoso sat. para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). La capa orgánica se combinó y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 51 mg de producto en forma de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para C₂₅H₂₂N₃O₂Br [M+H]⁺: 476,4, [M+2H]⁺:
- 20 477,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,796 min.

Ejemplo 188

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-[1,3]dioxan-2-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



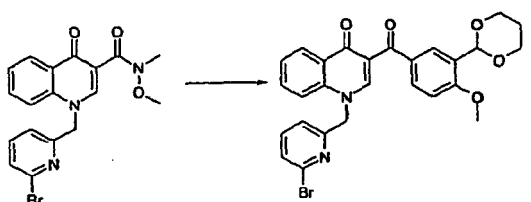
25

Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han

descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 143 mg (0,33 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 4 ml (0,25 M, 1 mmol) de bromuro de 3-(1,3-dioxan-2-il)-fenilmagnesio en solución de THF, 4 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 110 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{21}N_2O_4Br$ $[M+H]^+$: 505,5, $[M+2H]^+$: 506,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,317 min.

Ejemplo 189

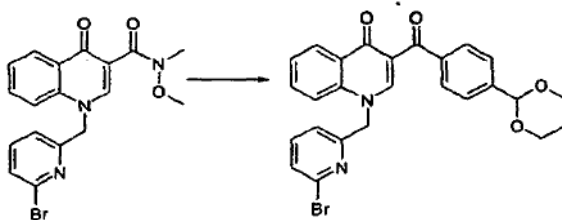
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-[1,3]dioxan-2-il-4-metoxi-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 143 mg (0,33 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 4 ml (0,25 M, 1 mmol) de bromuro de 3-(1,3-dioxan-2-il)-4-metoxifenilmagnesio en solución THF, 4 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 120 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{27}H_{23}N_2O_5Br$ $[M+H]^+$: 535,5, $[M+2H]^+$: 536,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,254 min.

Ejemplo 190

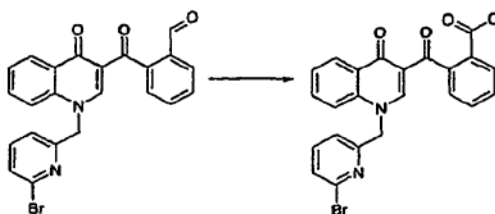
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-[1,3]dioxan-2-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 143 mg (0,33 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, 4 ml (0,25 M, 1 mmol) de una solución de bromuro de 3-(1,3-dioxan-2-il)-fenilmagnesio en THF, 4 ml de THF. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 110 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{21}N_2O_4Br$ $[M+H]^+$: 505,5, $[M+2H]^+$: 506,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,308 min.

10 Ejemplo 191

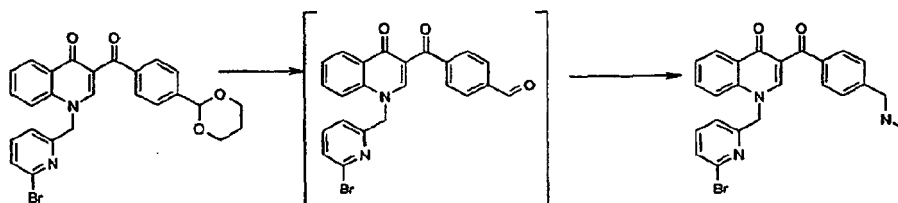
Preparación de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzoico



Se disolvieron 720 mg (1,6 mmol) de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzaldehído en 30 ml de acetona. Se añadieron 316 mg (2 mmol) de permanganato potásico y la mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de 300 mg de tiosulfato sódico sólido y 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro durante una noche. Se filtró sulfato de magnesio y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 360 mg de producto en forma de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{15}N_2O_4Br$ $[M+H]^+$: 463,3, $[M+2H]^+$: 464,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,973 min.

25 Ejemplo 192

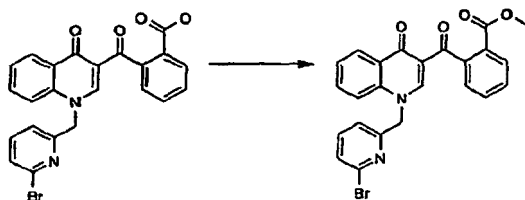
Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metilaminometil-benzoil)-1H-quinolin-4-ona



Se sintetizó 4-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzaldehído análogo al ejemplo 10 con 90 mg (0,18 mmol) de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-[1,3]dioxan-2-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona y 4 ml de HCl 4 N en dioxano. El producto en bruto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa con 84 mg (0,4 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico, 0,2 ml (2,0 M, 0,4 mmol) de metilamina en THF, 2 ml de DCM. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 35 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para C₂₄H₂₀N₃O₂Br [M+H]⁺: 462,3, [M+2H]⁺: 463,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 0,581 min.

Ejemplo 193

Preparación de éster metílico del ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzoico



15

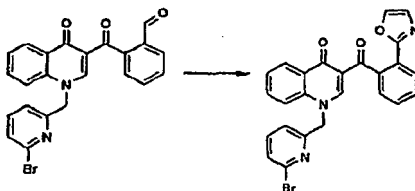
Se disolvieron 93 mg (0,2 mmol) de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzoico en 4 ml de metanol. A la solución se le añadieron 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó a 80°C en el tubo cerrado herméticamente durante 6 horas. La solución se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso sat. (50 ml, 2 veces) y cloruro sódico acuoso sat. (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 50 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para C₂₄H₁₇N₂O₄Br [M+H]⁺: 477,3, [M+2H]⁺: 478,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,252 min

25

Ejemplo 194

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(2-oxazol-2-il-benzoil)-1*H*-

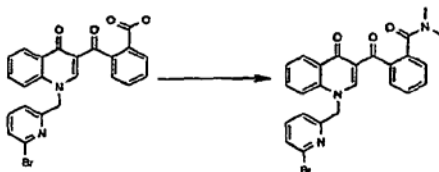
quinolin-4-ona



Se disolvieron 108 mg (0,24 mmol) de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzaldehído, 47 mg (0,24 mmol) de isocianato de toluenosulfonilmetilo, 20 mg (0,29 mmol) de etóxido sódico en 5 ml de THF y la mezcla se agitó a la ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 30 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{16}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 486,4, $[M+2H]^+$: 487,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 3,091 min.

Ejemplo 196

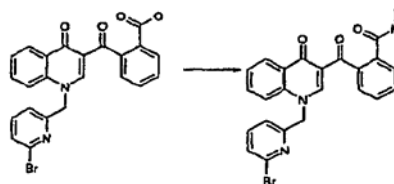
Preparación de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-N,N-dimetil-benzamida



Se disolvieron 93 mg (0,2 mmol) de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-benzoico en 5 ml de THF. A la solución se le añadieron 0,2 ml (2 M, 0,4 mmol) de dimetilamina, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido propilfosfónico en una solución de acetato de etilo, 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 55 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 490,3, $[M+2H]^+$: 491,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,922 min.

Ejemplo 197

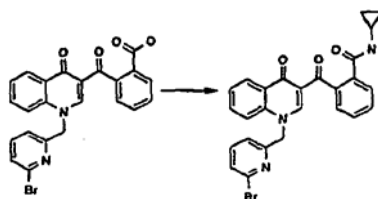
Preparación de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-N-metil-benzamida



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 196, a partir de 93 mg (0,2 mmol) de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonil]-benzoico, 5 ml de THF, 0,2 ml (2 M, 0,4 mmol) de metilamina, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido propilfosfónico en una solución de acetato de etilo y 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 34 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{18}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 476,3, $[M+2H]^+$: 477,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,980 min.

Ejemplo 198

Preparación de 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-N-ciclopropil-benzamida

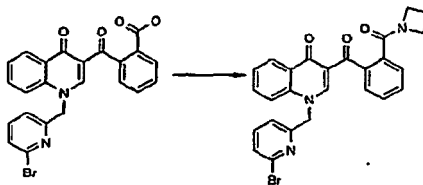


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 196, a partir de 93 mg (0,2 mmol) de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonil]-benzoico, 5 ml de THF, 0,2 ml (2 M, 0,4 mmol) de ciclopropilamina, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido propilfosfónico en una solución de acetato de etilo y 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 40 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{20}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 502,4, $[M+2H]^+$: 503,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,107 min

Ejemplo 199

Preparación de 3-[2-(Azetidin-1-carbonil)-benzoil]-1-(6-bromo-piridin-2-

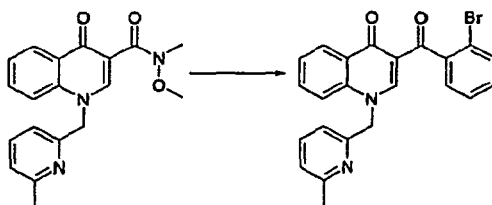
ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 196, a partir de 93 mg (0,2 mmol) de ácido 2-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonil]-benzoico, 5 ml de THF, 22,8 mg (0,4 mmol) de azetidina en THF, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido propilfosfónico en una solución de acetato de etilo y 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 50 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{20}N_3O_3Br$ [M+H]⁺: 502,4, [M+2H]⁺: 503,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,997 min

Ejemplo 200

Preparación de 3-(2-bromo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



15

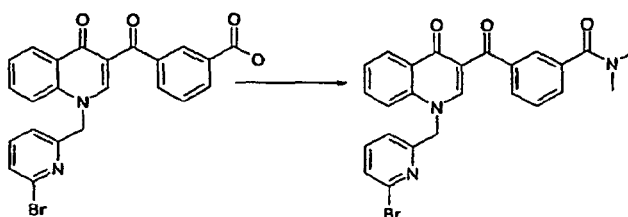
Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, se disolvieron 1,41 g (5 mmol) de 2-bromo-yodobenceno 10 ml de THF anhidro. A la solución se le añadieron 2,5 ml (2,0 M, 5 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora y después se añadió lentamente en una solución preparada de 674 mg (2 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico en 10 ml de THF anhidro a -10°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la reacción interrumpida se le añadieron 50 ml de cloruro de amonio acuoso sat. La mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para

25

producir 850 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$ 433,5, $[M+2H]^+$: 434,5. Gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,076 min.

Ejemplo 201

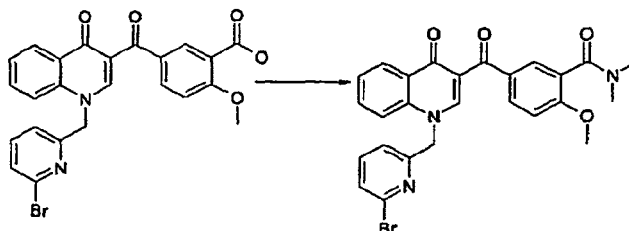
- 5 Preparación de 3-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-N,N-dimetil-benzamida



- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 196, se disolvieron 93 mg (0,2 mmol) de ácido 3-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonil]-benzoico en 5 ml de THF. A la solución se le añadieron 0,2 ml (2 M, 0,4 mmol) de dimetilamina, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido de propilfosfónico en una solución acetato de etilo, 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a la ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 50 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{25}H_{20}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 490,3, $[M+2H]^+$: 491,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,990 min.

20 Ejemplo 202

- Preparación de 3-(2-bromo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona

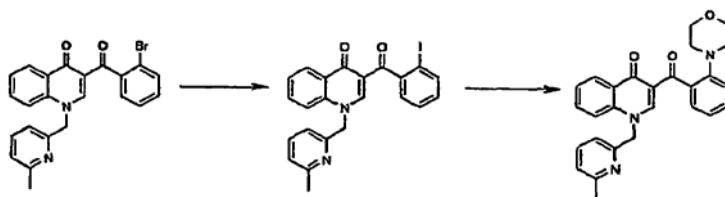


- Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para el Ejemplo 196, se disolvieron 96 mg (0,2 mmol) de ácido 2-metoxil-3-[1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil]-

benzoico en 5 ml de THF. A la solución se le añadieron 0,2 ml (2 M, 0,4 mmol) de dimetilamina, 0,636 mg (50%, 1 mmol) de anhídrido propilfosfónico en una solución de acetato de etilo, 129 mg (1 mmol) de diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a la temperatura durante 2 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 51 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{26}H_{22}N_3O_4Br$ $[M+H]^+$: 520,5, $[M+2H]^+$: 521,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,010 min.

Ejemplo 203

Preparación de 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-3-(2-morfolin-4-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etapa 1: 3-(2-Yodo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

Se mezclaron 443 mg (1 mmol) de 3-(2-bromo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona, 9,5 mg (0,05 mmol) de yoduro de cobre, 14,2 mg (0,1 mmol) (1*S*,2*S*)-1-hidroxi-2-metilaminociclohexano y 300 mg (2 mmol) de yoduro sódico en 5 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera sat. y se secó sobre sulfato de magnesio durante una noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida para producir 270 mg de 3-(2-yodo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona en forma de un sólido incoloro.

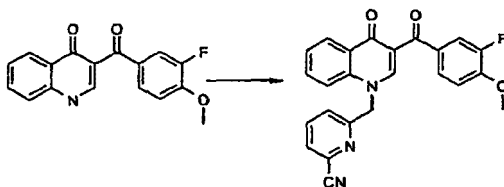
Etapa 2: 1-(6-Metil-piridin-2-ilmetil)-3-(2-morfolin-4-il-benzoil)-1*H*-quinolin-4-ona

200 mg (0,4 mmol) de 3-(2-Iodo-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona. El compuesto obtenido se mezcló con 87 mg (1,0 mmol) de morfolina, 96 mg (1,0 mmol) de butóxido sódico, 13 mg (0,05 mmol) de éter corona 18-C-6, 9 mg (0,01 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y

18 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil en 5 ml de THF. La mezcla se agitó a 70°C durante una noche. La mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para producir 12 mg de producto en forma de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{27}H_{25}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 440,5, $[M+2H]^+$: 441,5, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,858 min.

Ejemplo 204

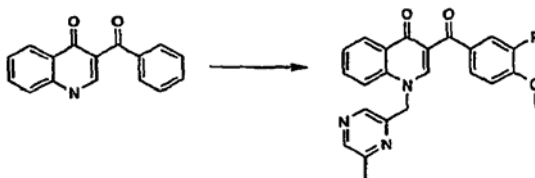
Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-(6-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 10,4 mg (0,26 mmol) de NaH (60%), 60 mg (0,20 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-1H-quinolin-4-ona, 2 ml de DMF anhidra y 60 mg (0,32 mmol) de 2-bromometil-6-cianopiridina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 28 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{24}H_{16}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: 414,3, $[M+2H]^+$: 415,3, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,191 min

Ejemplo 205

Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-1H-quinolin-4-ona

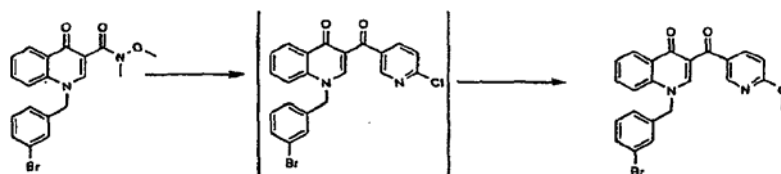


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 10,4 mg (0,26 mmol) de NaH (60%), 60 mg (0,20 mmol) de 3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-1H-quinolin-4-ona, 2 ml de DMF anhidra y 60 mg (0,32 mmol) de 2-bromometil-6-metilpirazina. El

producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 27 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{18}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: 404,4, $[M+2H]^+$: 405,4 Gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 1,961 min.

5 Ejemplo 206

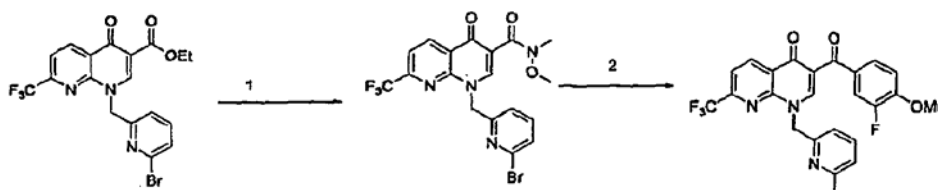
Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 201 mg (0,5 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(3-bromo-bencil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 237 mg (1 mmol) de 2-cloro-5-yodo-piridina, 0,55 ml (2 M, 1,1 mmol) de bromuro de isopropilmagnesio en solución THF y 8 ml de THF anhidro. El 1-(3-bromo-bencil)-3-(6-cloro-piridin-3-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona en bruto se disolvió en 10 ml de metanol, se añadieron 450 mg de metóxido sódico y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 103 mg de un sólido incoloro. LC-MSD, m/z para $C_{23}H_{17}N_2O_3Br$ $[M+H]^+$: 449,4, $[M+2H]^+$: 450,4, gradiente de HPLC de fase inversa de acetonitrilo al 20-95%-TFA al 0,1% durante 4 min: 2,988 min.

20 Ejemplo 207

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-7-trifluorometil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



25 Etapa 1: Metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-

7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (0,72 g, 1,6 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de metilmetoxiamina (0,16 g, 1 equiv.) en 2 ml de tolueno se trató con AlMe_3 (0,5 M en tolueno, 3,5 ml, 1,1 equiv.) a la ta durante 1 h. La reacción se interrumpió por la adición lenta de una solución acuosa saturada de

5 tartrato de sodio-potasio. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en bruto.

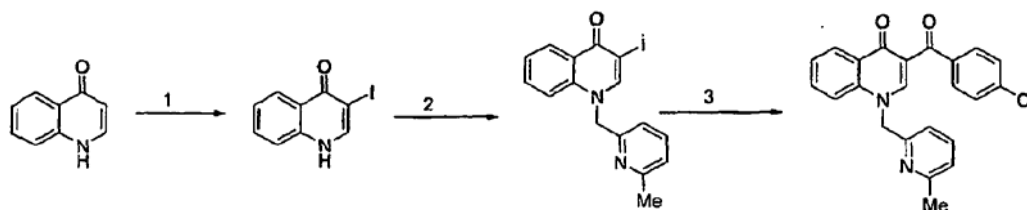
Etapas 2: 1-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-7-trifluorometil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

10 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 80 mg de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico, se trataron 2 ml de THF con cloruro 3-fluoro-4-metoxifenilo magnesio (0,5 M en THF, 1,3 ml, 2 equiv.) a la ta durante 2 h. La

15 reacción se interrumpió mediante la adición lenta de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se sometió a HPLC y después a purificación por TLC preparativa para dar 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-7-trifluorometil-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona. LCMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 536,0.

Ejemplo 208

20 Preparación de 3-(4-cloro-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Etapas 1: 3-Yodo-1*H*-quinolin-4-ona

Se trató 1*H*-quinolin-4-ona (2,90 g, 20 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de DMF con 1,12 g de KOH (2 equiv.) y 5,30 g de yodo (1,05 equiv.) durante 2 horas. La

25 reacción se interrumpió por la adición lenta de una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La filtración dio 3-yodo-1*H*-quinolin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 2: 3-Yodo-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

30 Se trató 3-yodo-1*H*-quinolin-4-ona (1,36 g, 5 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de DMF con 0,22 g de NaH (1,1 equiv.) durante 10 min. Después se añadió 2-

bromometil-6-metil-piridina (1,11 g, 1,2 equiv.) y la agitación se continuó durante 3 h. La reacción se interrumpió por adición lenta de una solución de NH_4Cl acuoso saturado. El tratamiento convencional seguido de cromatografía ultrarrápida dio 3-yodo-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona en forma

5 de un sólido de color blanco.

Etapas 3: Preparación de 3-(4-cloro-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

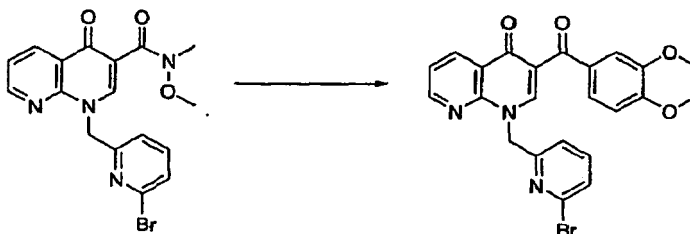
A -78°C se trató una solución de 3-yodo-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (113 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de THF con 1,65 ml de

10 cloruro de isopropil magnesio (1,1 equiv.) durante 2 horas. Después, se añadió 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (46 μl , 1,2 equiv.) y la agitación se continuó a la *ta* durante 2 horas. La reacción se interrumpió por la adición lenta de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . El tratamiento convencional seguido de purificación por HPLC dio 3-(4-cloro-benzoil)-1-(6-metil-piridin-2-

15 ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona. LCMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 389,1.

Ejemplo 209

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(3,4-dimetoxi-benzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



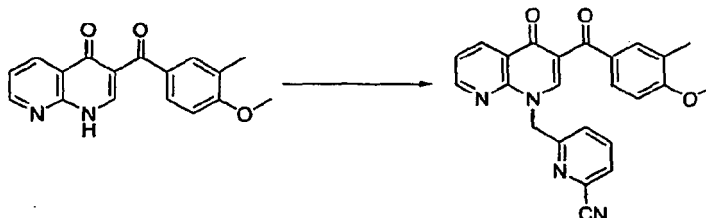
20 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 100 mg (0,248 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico en THF 2 ml, se añadieron 1,09 ml (0,545 mmol) de bromuro de 3,4-dimetoxifenilmagnesio. La mezcla de reacción se agitó a la

25 temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo y se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado 22 mg. LCMS observado por $(\text{M}+\text{H})^+$: 480.

Ejemplo 210

30 Preparación de 6-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-

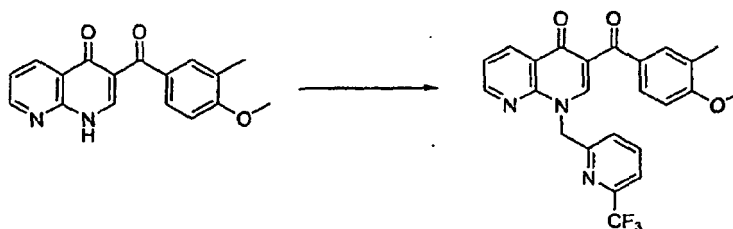
ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona en 2 ml de THF y se añadió
 5 lentamente KHMDS en 0,4 ml de THF (0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 60 min seguido de la adición de 40 mg (0,2 mmol) de 6-bromometil-piridin-2-carbonitrilo. La mezcla se calentó a 60°C durante 60 min, después se inactivó con agua y se purificó con HPLC para dar
 10 el producto deseado (15 mg). LCMS (M+H)⁺: 411,1.

Ejemplo 211

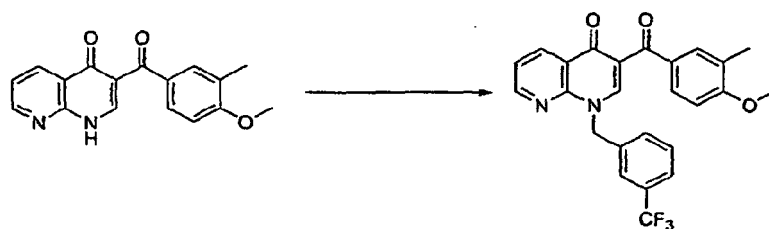
Preparación de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



15 Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona y 53 mg (0,22 mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina para dar 14 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 454,1.

20 Ejemplo 212

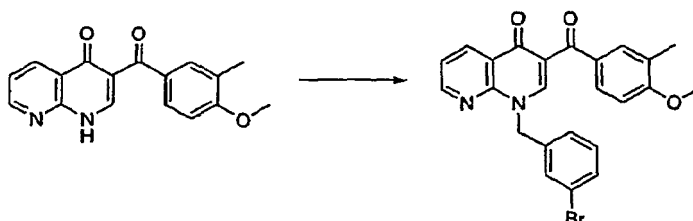
Preparación de 3-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona y 53 mg (0,22 mmol) de 1-bromometil-3-trifluorometil-benceno, para dar 12 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 453,1.

Ejemplo 213

Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona

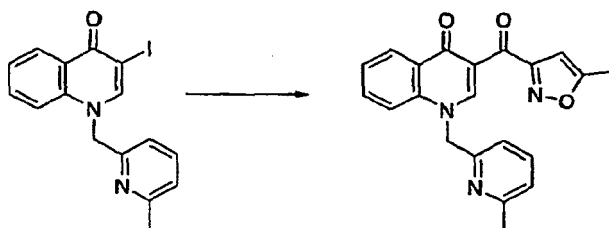


10

Condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona y 55 mg (0,22 mmol) de 1-bromo-3-bromometil-benceno, para dar 17 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 463,1.

15 Ejemplo 214

Preparación de 3-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona



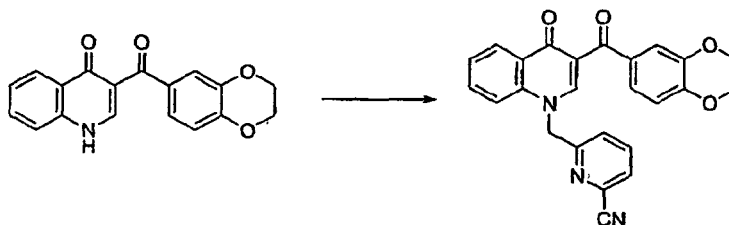
A la solución de 3-yodo-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona (300 mg, 0,82 mmol, 1,2 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió lentamente cloruro

20

de isopropilmagnesio en THF (0,88 ml, 1,76 mmol, 2,1 equiv.) a -40°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 60 min seguido de la adición de metoxi-metil-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (116 mg, 0,068 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó durante una
 5 noche, se inactivó con agua y se purificó con HPLC para dar el producto deseado (25 mg). LCMS observado para (M+H)⁺: 360,1.

Ejemplo 216

Preparación de 6-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-ilmetil]-piridin-2-carbonitrilo

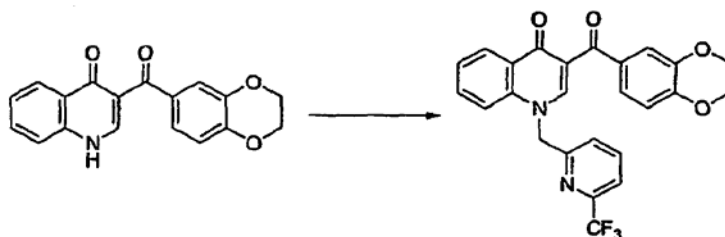


10

La mezcla de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (70 mg, 0,228 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) e hidruro sódico (11,8 mg, 0,296 mmol, 1,3 equiv.) se agitó a la temperatura ambiente durante 60 min seguido de la adición de 6-bromometilpiridin-2-carbonitrilo (74,1 mg, 0,296
 15 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó durante 60 min, se inactivó con agua, se trató con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (17 mg). LCMS observada para (M+H)⁺; 424,1.

Ejemplo 217

20 Preparación de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1*H*-quinolin-4-ona

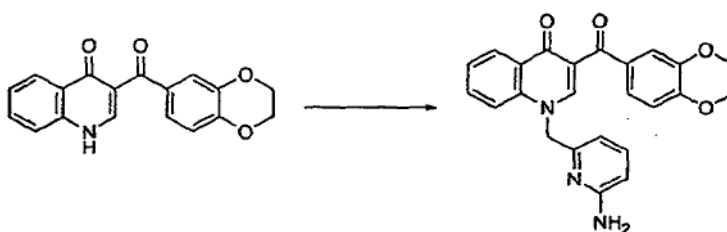


Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 70 mg (0,228 mmol) de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 71,1 mg (0,296
 25 mmol) de 6-bromometilpiridin-2-carbonitrilo.

mmol) de 2-bromometil-6-trifluorometil-piridina para dar 20 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 467,1.

Ejemplo 218

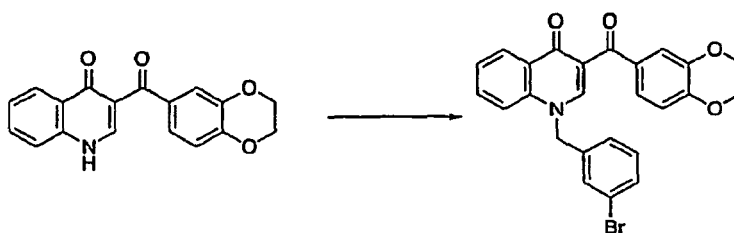
Preparación de 1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1H-qumolin-4-ona



La mezcla de 70 mg (0,228 mmol) de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1H-quinolin-4-ona en DMF (1 ml) y 11,8 mg (0,296 mmol) de hidruro sódico se agitó a la temperatura ambiente durante 60 min seguido de la adición de 83,8 mg de N-[1-(2-bromo-1-metil-etilidenoamino)-vinil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,296 mmol). La mezcla se agitó durante 60 min, se inactivó con agua, se trató con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se purificó con cromatografía ultrarrápida. El producto purificado se trató con dietilamina en metanol durante el fin de semana, se filtró para dar el producto deseado 10 mg. LCMS observada para (M+H)⁺: 414.

Ejemplo 219

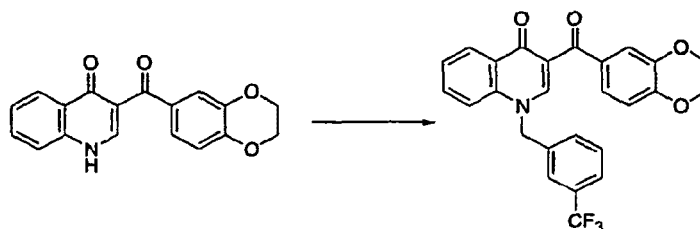
Preparación de 1-(3-bromo-bencil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1H-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de (70 mg, 0,228 mmol) de 3-(2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxino-6-carbonil)-1H-quinolin-4-ona y 74 mg (0,296 mmol) de 1-bromo-3-bromometil-benceno para dar 25 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 476.

Ejemplo 220

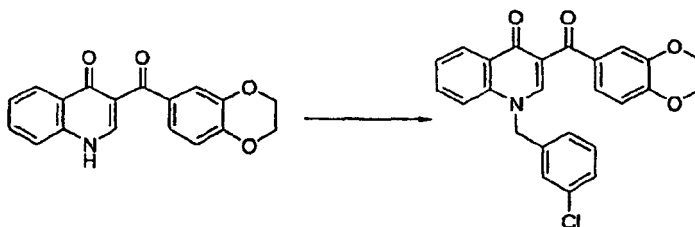
Preparación de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 70,7 mg (0,296 mmol) de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona y 71,1 mg (0,296 mmol) de 1-bromometil-3-trifluorometil-benceno, para dar 21 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 466.

Ejemplo 221

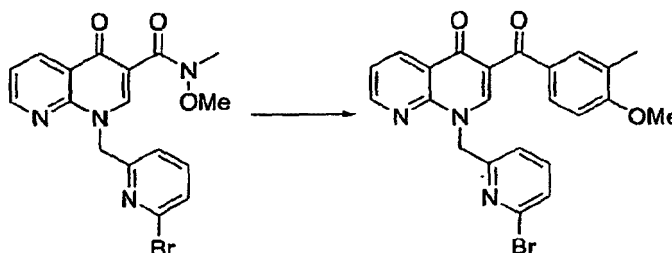
Preparación de 1-(3-cloro-bencil)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1, a partir de 70 mg de 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-6-carbonil)-1*H*-quinolin-4-ona (0,228 mmol) y 71,1 mg de 1-cloro-3-clorometil-benceno para dar 24 mg del compuesto deseado. LCMS (M+H)⁺: 432.

Ejemplo 222

Preparación de 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-3-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-1*H*-[1,8]naftiridin-4-ona



Se usaron condiciones experimentales análogas a las que se han descrito para la Etapa 6 del Ejemplo 60, a partir de 55 mg (0,136 mmol) de metoxi-metil-amida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilinetil)-4-oxo-1,4-dihidro-
5 [1,8]naftiridin-3-carboxílico y 0,5 ml (0,285 mmol) de cloruro de 4-metoxi-3-metilfenilo magnesio para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. LCMS (M+H)⁺: 464.

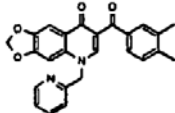
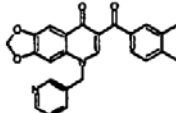
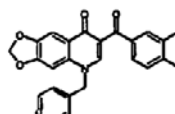
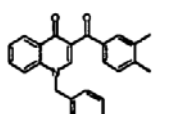
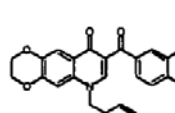
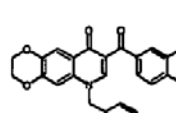
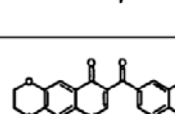
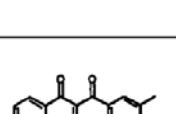
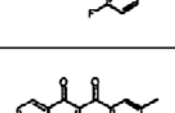
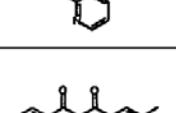
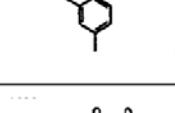
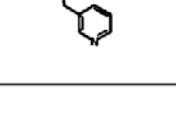
Ejemplo Biológico 1

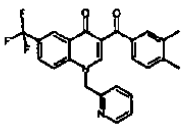
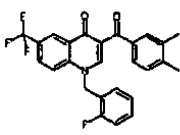
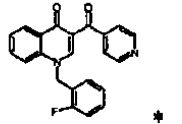
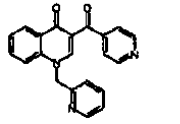
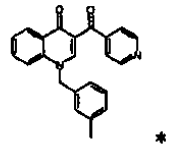
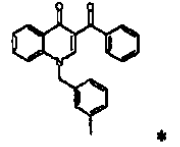
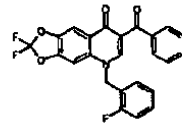
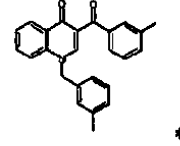
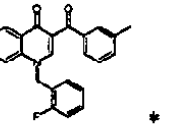
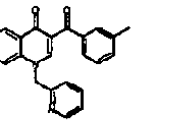
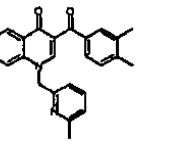
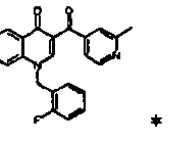
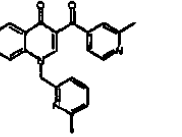
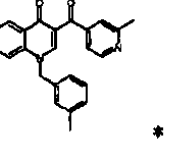
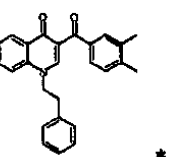
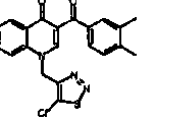
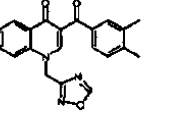
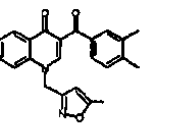
Para demostrar que los compuestos descritos anteriormente son
10 moduladores útiles para la unión de quimiocinas a CCXCKR2, los compuestos se exploraron *in vitro* para determinar su capacidad de desplazar a SDF-1 del receptor CCXCKR2 a concentraciones múltiples. Los compuestos se combinaron con células de glándula mamaria que expresaban el receptor CCXCKR2 en presencia de la quimiocina marcada con ¹²⁵I como se detalla en
15 la *Determinación de valores de CI₅₀, Reactivos y Células* (véase a continuación). La capacidad de los compuestos para desplazar la quimiocina marcada de los sitios del receptor CCXCKR2 a concentraciones múltiples se determinó después con el proceso de exploración.

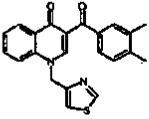
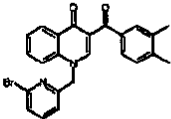
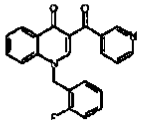
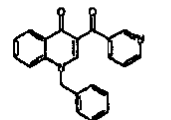
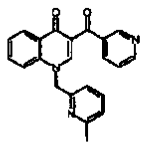
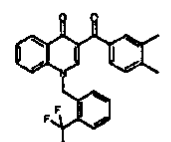
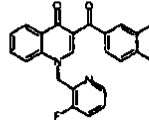
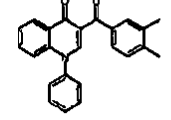
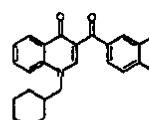
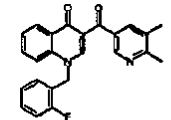
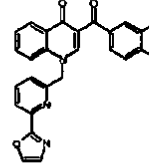
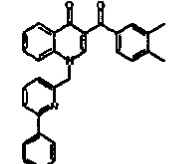
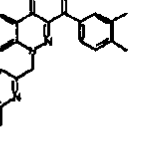
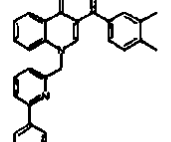
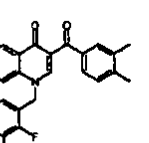
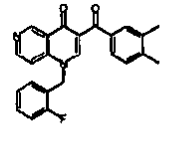
Los compuestos que se consideraron moduladores eficaces fueron
20 capaces de desplazar al menos el 50% del SDF-1 del receptor CCXCKR2 a concentraciones de o por debajo de 20 micromolar (μM) pero > 500 nM (+); y más preferiblemente a concentraciones desde > 100 nM a ≤ 500 nM (++). Actualmente, los compuestos especialmente preferidos pueden desplazar al menos el 50% del SDF-1 del receptor CCXCKR2 a concentraciones de o por debajo de 100 nM (+++). Los compuestos ejemplares que cumplen estos
25 criterios se reproducen en la Tabla 4 a continuación. Todos los compuestos se prepararon como se describe en los Ejemplos anteriores o por métodos relacionados que sustituyen materiales de inicio fácilmente disponibles. Los

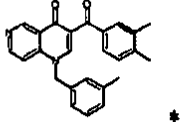
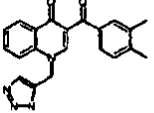
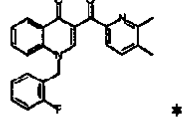
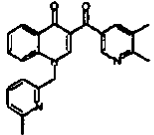
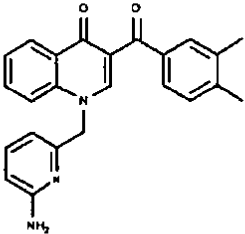
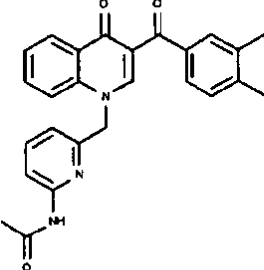
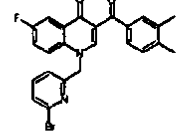
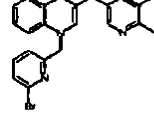
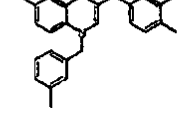
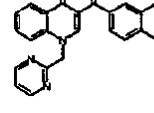
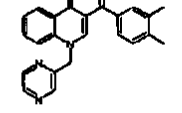
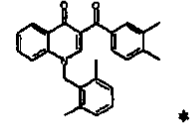
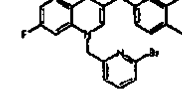
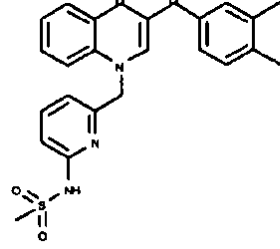
compuestos en la Tabla 4 marcados con un asterisco (*) se muestran por fines comparativos.

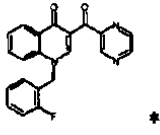
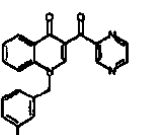
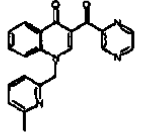
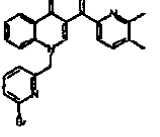
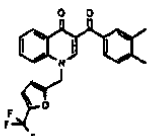
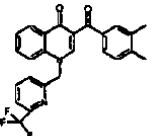
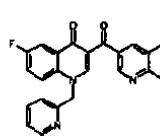
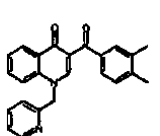
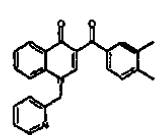
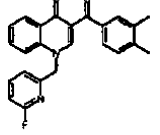
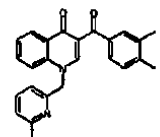
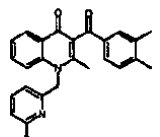
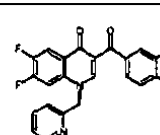
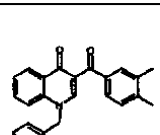
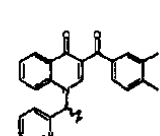
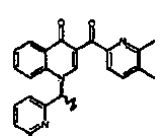
Tabla 4

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
1		++	2		+
3		+	4		+++
5		+	6		+
7		+	8		+++
9		+++	10		+
11		+	12		+

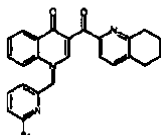
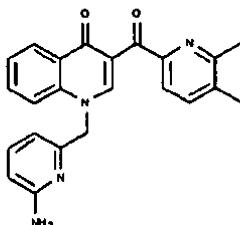
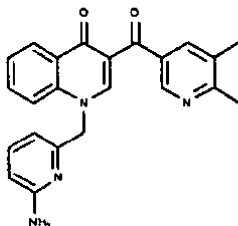
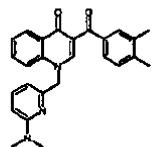
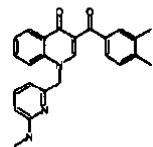
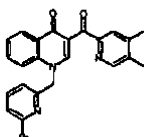
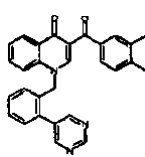
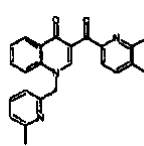
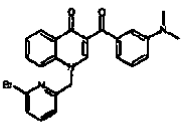
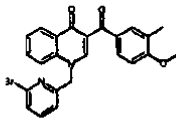
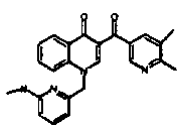
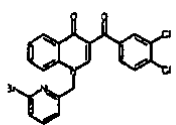
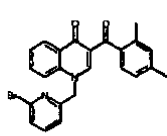
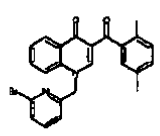
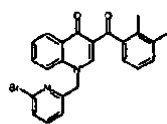
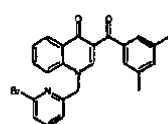
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
13		+	14		+
15		+	16		+
17		+	18		++
19		+	20		+++
21		+++	22		+++
23		+++	24		+
25		+	26		+
27		+	28		+++
29		+++	30		++

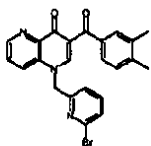
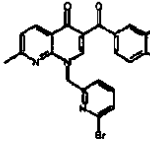
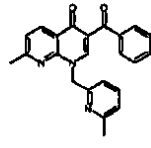
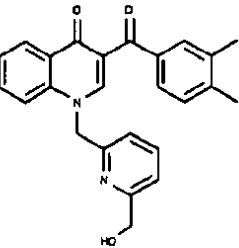
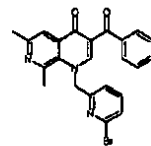
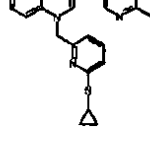
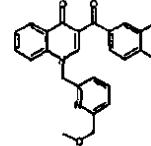
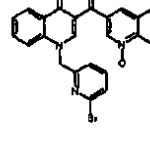
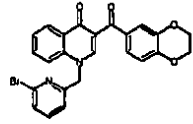
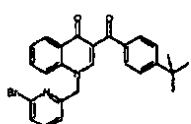
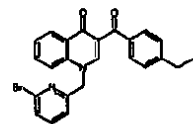
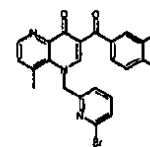
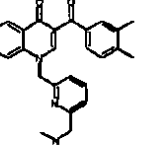
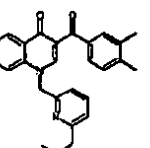
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
31		+++	32		+++
33		+	34		+
35		+	36		+
37		+++	38		+
39		+++	40		+++
41		++	42		++
43		++	44		+++
45		+++	46		+

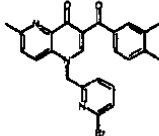
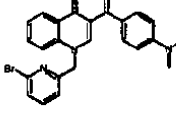
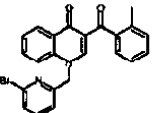
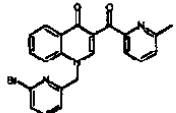
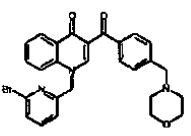
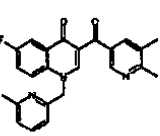
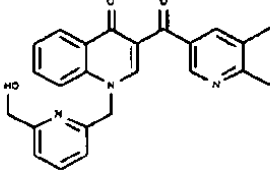
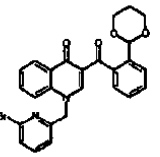
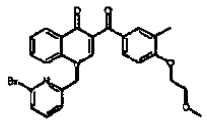
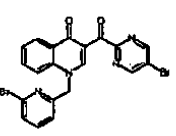
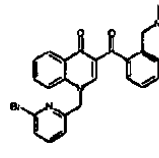
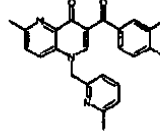
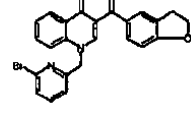
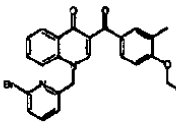
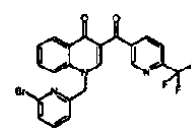
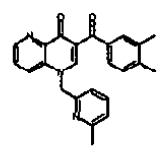
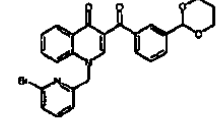
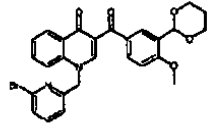
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
47		++	48		++
49		+++	50		+++
51		+++	52		++
53		+++	54		+++
55		+++	56		+++
57		+++	58		+
59		+++	60		++

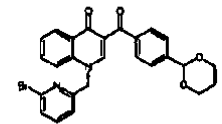
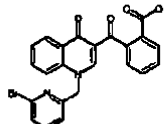
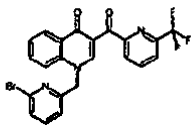
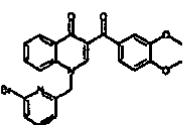
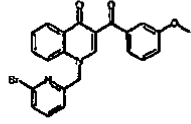
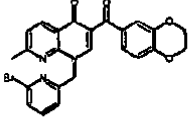
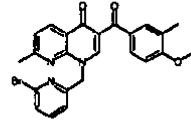
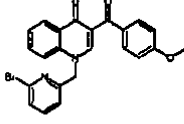
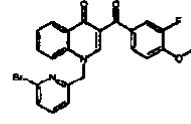
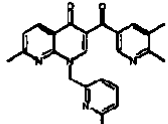
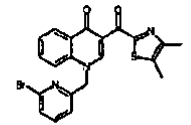
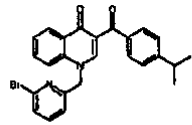
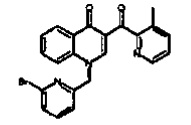
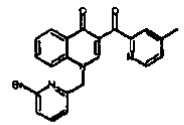
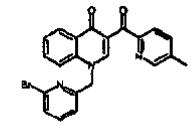
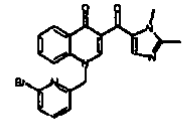
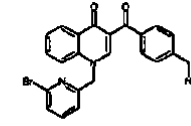
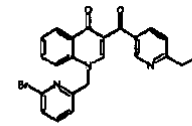
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
61		+	62		+
63		+	64		+++
65		+++	66		+++
67		+++	68		+++
69		+++	70		+++
71		++	72		+
73		+++	74		+++
75		+++	76		+++

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
77		+++	78		++
79		+++	80		+++
81		+++	82		+++
83		+	84		+
85		+++	86		+
87		+++	88		++

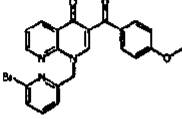
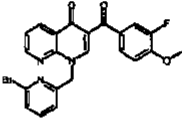
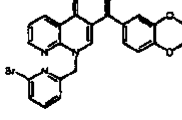
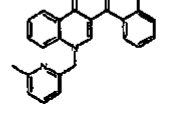
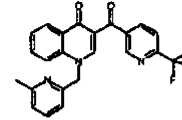
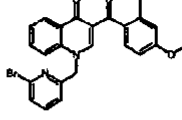
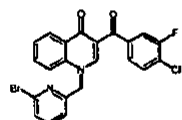
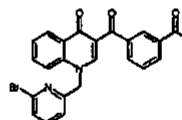
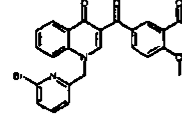
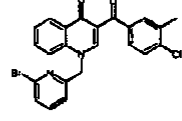
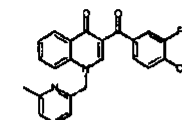
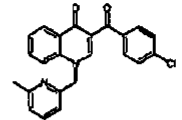
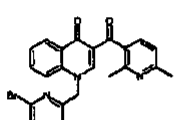
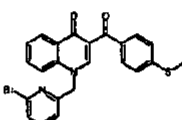
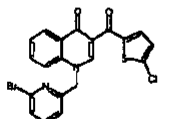
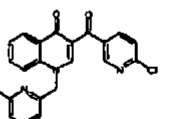
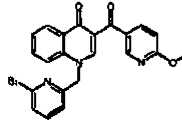
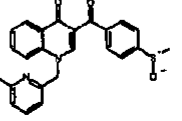
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
89		+++	90		+++
91		+++	92		+
93		+++	94		+++
95		+	96		+++
97		+++	98		+++
99		++	100		+++
101		+++	102		+++
103		+++	104		+++

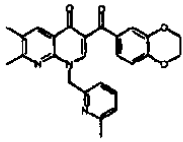
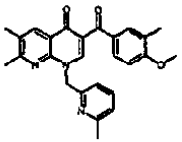
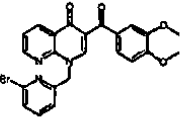
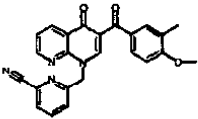
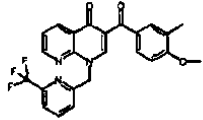
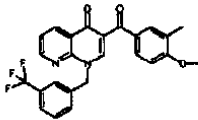
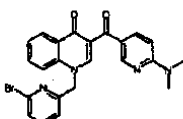
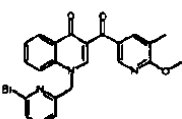
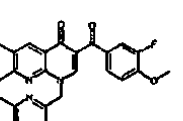
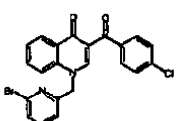
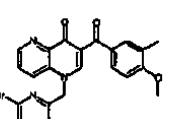
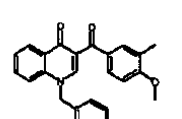
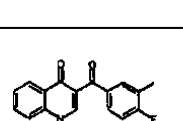
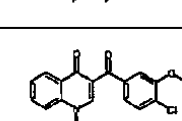
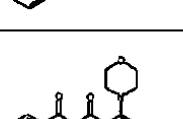
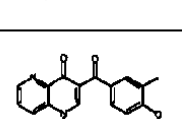
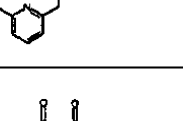
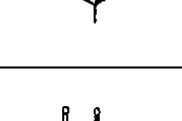
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
105		+++	106		+++
107		+++	108		+++
109		+	110		+
111		++	112		++
113		+++	114		+++
115		+++	116		+
117		+	118		+

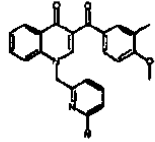
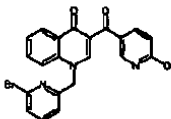
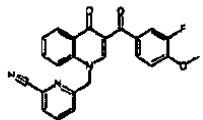
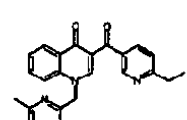
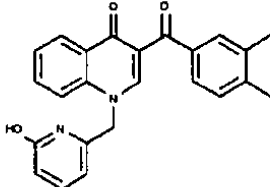
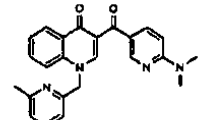
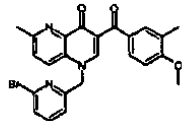
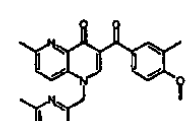
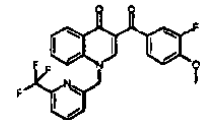
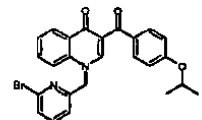
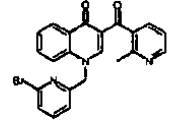
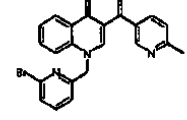
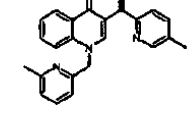
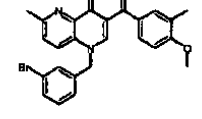
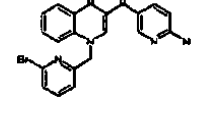
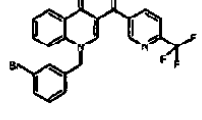
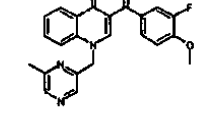
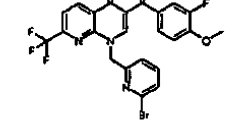
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
119		+++	120		+++
121		+++	122		++
123		+	124		+++
125		++	126		+++
127		++	128		+
129		+++	130		+++
131		+++	132		+++
133		+++	134		+++
135		+	136		+++

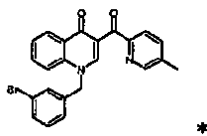
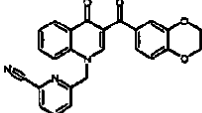
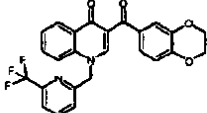
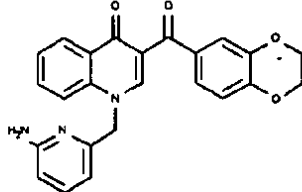
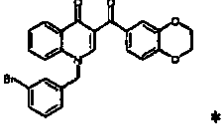
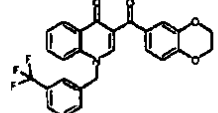
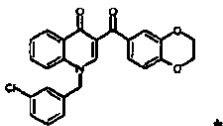
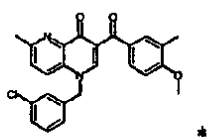
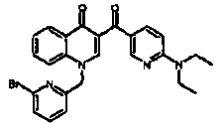
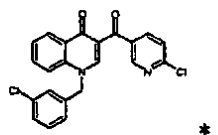
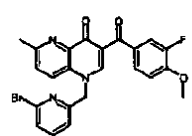
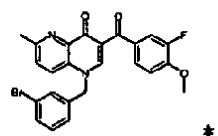
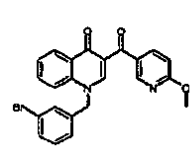
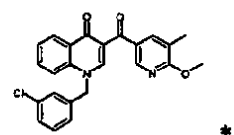
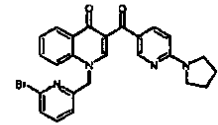
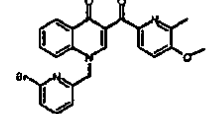
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
137		++	138		+++
139		+	140		+++
141		+++	142		+++
143		+++	144		+++
145		+++	146		++
147		+++	148		+++
149		++	150		++
151		+++	152		+
153		++	154		+++

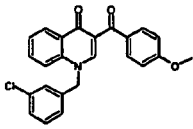
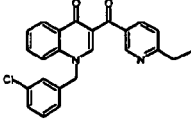
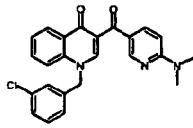
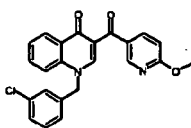
Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
155		+++	156		+++
157		+++	158		+++
159		+++	160		+++
161		+++	162		+++
163		+++	164		+++
165		+++	166		+++
167		+	168		+++
169		+	170		+
171		+++	172		+++

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
173		+++	174		+++
175		+++	176		+++
177		++	178		+++
179		+++	180		+++
181		+	182		+++
183		+++	184		+++
185		+++	186		+++
187		+++	188		+++
189		+++	190		++

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
191		++	192		++
193		+++	194		+++
195		+++	196		+++
197		+++	198		+++
199		+	200		+++
201		+	202		+++
203		+++	204		+++
205		+++	206		+
207		+++	208		+

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
209		++	210		+
211		+++	212		+++
213		+	214		++
215		+++	216		+
217		+++	218		++
219		++	220		+++
221		+	222		+++
223		+	224		+
225		+++	226		+

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
227		+++	228		+++
229		++	230		++
231		+++	232		++
233		+++	234		++
235		+++	236		+
237		+	238		+
239		++	240		+++
241		++	242		+++

Nº	Estructura	Actividad	Nº	Estructura	Actividad
243		+++	244		++
245		+++	246		+++

1. Determinación de los valores de Cl_{50} .

Reactivos y Células. Se obtuvo SDF-1 marcado con ^{125} I de Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. (Boston, MA). La línea celular MCF-7 (adenocarcinoma; glándula mamaria) se obtuvo de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA) y se cultivó en DMEM (Mediatech, Herndon, VA) complementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) (HyClone Logan, UT) e insulina bovina (0,01 mg/ml) (Sigma, San Louis, MO) a 37°C en una incubadora humidificada con una mezcla de CO_2 /aire al 5%. Las MDA-MB.435S a las que se había introducido por transfección CCXCKR2 se produjeron como se describe a continuación. La línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-435S, se obtuvo de ATCC y se cultivó en medio DMEM/FBS al 10%. La secuencia codificante total del gen que codificaba CCXCKR2 (también conocido como CXCR7, hRDC1), se aisló de células MCF-7 usando el kit de aislamiento de ARNm μ MACs (Milenyi Biotec, Auburn, CA). La contaminación del ADN se eliminó por digestión por DNasa por medio de columnas RNeasy (Qiagen, Inc., Valencia, CA) y se generó ADNc usando el Kit RNA PCR Core de GeneAmp (Applied Biosystems, Foster City, CA). La PCR de muestras de ADNc se realizó utilizando el kit Taq PCR Master Mix (Qiagen, Inc.) y cebadores de hRDCI que albergaban sitios Not I en posición 5' y 3' (hRDCIF 5'-GAATGCGGCCGCTATGGATCTGCATCTCTTCGACT-3', hRDCIR 5'-GAATGCGGCCGCTCATTTGGTGCTCTGCTCCAAG-3'). El producto de la PCR digerido por Not I se ligó en ADNpc3.1 (+) digerido por Not I (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se exploró respecto a la orientación y secuencia confirmadas. El ADN plasmídico se aisló después de cultivos bacterianos de una noche por

Maxiprep (Qiagen, Inc.). El ADN plasmídico (10 µg) se añadió a células MDA-MB-435s y se sometió a las células a electroporación (0,22 kV, 960 µF) por medio de un Gene Pulser (Biorad laboratories, Hercules, CA). 48 horas después de la electroporación, se transfirieron las células a medio de selección (1000 µg/ ml G418).

5 *Análisis de Unión.* Los compuestos diana se ensayaron para determinar su capacidad para unirse a sitios de CCXCKR2 en células MCF-7 y/o MDA-MB-4355. Se usó unión de radioligando de eficacia maximizada usando protocolos de filtración como se describe en Dairaghi DJ, *et al.*, HHV8-encoded vMIP-I
10 selectively engages chemokine receptor CCR5, Agonist and antagonist profiles of viral chemokines., J. Biol. Chem. 1999 30 de julio; 274(31): 21569-74 y Gosling J, *et al.*, Cutting edge: identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK., J. Immunol. 2000 15 de marzo; 164(6): 2851-6.

15 En estos ensayos, se examinaron células MCF-7 y/o MDA-MB-435S con los compuestos diana y se evaluó la capacidad de estos compuestos para desplazar SDF-1 radiomarcado con ¹²⁵ I usando el protocolo descrito en *Dairaghi y Gosling*. Los compuestos diana se añadieron a la placa a la concentración indicada y se incubaron después con células seguida de la
20 adición de quimiocina radiomarcada (¹²⁵I SDF-1) durante 3 h a 4°C en el siguiente medio de unión (HEPES 25 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM y albúmina sérica bovina al 0,2%, ajustado a pH 7,1). Todos los ensayos se incubaron después durante 3 h a 4°C con agitación suave. Después de la incubación en todos los ensayos de unión, las reacciones se aspiraron en filtros
25 de vidrio GF/B tratados con PI (Packard) usando un recolector de células (Packard) y se lavaron dos veces (HEPES 25 mM, NaCl 500 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM ajustados a pH 7,1). Se añadió agente de centelleo (MicroScint 10, Packard) a los pocillos y se recontaron los filtros en un contador de centelleo Topcount de Packard. Se analizaron los datos y se representaron
30 gráficamente usando Prism (GraphPad Prism versión 3,0a para Macintosh, GraphPad Software, www.graphpad.com).

Un experto habitual en la materia reconocerá a partir de los ejemplos, figuras y descripción proporcionados, que se pueden hacer cambios y modificaciones en las diversas realizaciones de la invención sin alejarse del

espíritu de la invención definido por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones y presentaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por
5 referencia en su totalidad. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y los contenidos de esta memoria descriptiva debe resolverse a favor de la última. De manera similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o frase y una definición de una palabra o frase como se proporciona en esta memoria descriptiva debe
10 resolverse a favor de la última.

LISTA DE SECUENCIAS

SEC N°: 1 Secuencia codificante CCXCKR2

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTGTCTCCTACCATCCCAGTCTGGGTGGTCACTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCGGCAGCATTTTCTTCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
 TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
 ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
 GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGAG
 CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
 TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCATC
 TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
 GTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
 TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
 ACGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTCTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTG
 TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCAT
 CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTC
 TCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

5

SEC ID N°: 2 Secuencia de aminoácidos CCXCKR2

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDVTVMCPNMPNKSVELLYTSLFIYIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTIPIVWVVSILVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFGSIFLTCMSVDRLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSILAVFYF
 LLARISASSDQEKHSSRKIIFSYYVVLVWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFNRYRYELMKAFIFKYSKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

SEC ID N°: 3 secuencia codificante CCXCKR2.2

ATGGATCTGCACCTCTTCGACTACGCCGAGCCAGGCAACTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTGTCTCCTACCATCCCAGTCTGGGTGGTCACTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCAGCGGCATTTTCTTCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
 TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
 ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
 GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGAG
 CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT

TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCCTGCTGGCCAGAGCCATC
 TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
 GTGGTGGTCTTCCCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
 TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
 ACGGCCCTGCATGTCACACAGTGCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTG
 TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCAT
 CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTG
 TCGGAGACGGAGTACTCCGCCTTGGAGCAAAACGCCAAGTGA

SEC ID N°: 4 secuencia de aminoácidos CCXCKR2.2

MDLHLFDY AEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKS VLLYTLSFIYFIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFSGIFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRK KMVRRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKT VTSASNNETYCRSFYPEHSIKEW LIGMELVS VVLGFAVPFSI LAVFYF
 LLARAISSSDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPYHVA VLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQNAK

5

SEC ID N°: 5 secuencia codificante CCXCKR2.3

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAAC TTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGT GATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTC ATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGA ATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGG CCATTGCCGACCTGTG
 GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCA GTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCT TCTCCATCAACCTCT
 TCGGCAGCAITTTCTTCTCCTCACGTGCATGAGCGTGG ACCGCTACCTCTCCATCACC
 TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTAC GCGCGTGTCTGTCTGC
 ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTG ACACCTACTACCTGAA
 GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGG TCCTTCTACCCCGAG
 CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCT CCGTTGTCTTGGGCT
 TTGCCGTTCCCTTCTCCATTGTCGCTGTCTTCTACTTCCT GCTGGCCAGAGCCATC
 TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGAT CATCTTCTCCTAC
 GTGGTGGTCTTCCCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGG CGGTGCTGCTGGACAT
 CTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGG AGCACGCCCTCTTCA
 CGGCCCTGCATGTCACACAGTGCTGTGCTGGTGCCTGCTG CGTCAACCCCTGT
 CCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGAT GAAGGCCTTCATC
 TTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGAT GCCTCCAGAGTCT
 CAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

SEC ID N°: 6 secuencia de aminoácidos CCXCKR2.3

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLFSFIYIFIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIADLWVVLTPVWVVSLLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFGSIFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIVAVFY
 FLLARASASSDQEKHSSRKIIFSYYVVFVLCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHA
 LFTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

SEC ID N°: 7 secuencia codificante CCXCKR2.4

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTGTGCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCACTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCGGCAGCATTTTCTTCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
 TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
 ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
 GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGAG
 CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTGTCTTGGGCT
 TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCATC
 TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
 GTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
 TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
 ACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCATGCTGCGTCAACCCTG
 TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCAT
 CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTC
 TCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAAATGA

- 5 SEC ID N°: 8 secuencia de aminoácidos CCXCKR2.4

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLFSFIYIFIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIADLWVVLTPVWVVSLLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFGSIFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIIVFYF
 LLARASASSDQEKHSSRKIIFSYYVVFVLCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

SEC ID N°: 9 secuencia codificante CCXCKR2.5

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCGTGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG

GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCAGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
 TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTGC
 ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
 GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCCTTCTACCCCGAG
 CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
 TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCATC
 TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
 GTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACAT
 CTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTCA
 CGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTGT
 CCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCATC
 TTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTCT
 CAGAGACGGAGTACTCCGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

SEC ID N°: 10 secuencia de aminoácidos CCXCKR2.5

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLSTFIYIFIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLALADLWVVLTPVWVSLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFSSIFLTCMSVDRLSTITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTIVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFVFPFSILAVFYF
 LLARASASSDQEKHSSRKIIFSYYVVLVLCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFNRYRYELMKAFIFKYSAGTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

5

LISTA DE SECUENCIAS

<110> ChemoCentryx, Inc.

10 <120> Quinolonas sustituidas y métodos de uso

<130> N. 104715 PJC

<140> EP 06844355.5

15 <141> 13-11-2006

<150> WO PCT/US06/44149

<151> 13-11-2006

20 <150> US 60/735.692

<151> 10-11-2005

<160> 12

5 <170> PatentInVer. 2.1

<210> 1

<211> 1089

<212> ADN

10

<213> Homo sapiens

<220>

15 <223> Secuencia codificante CCXCKR2, RDC1, receptor acoplado a proteínas
G CXCR7 (GPCR)

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1089)

20

<223> CCXCKR2

<400> 1

```

atggatctgc atctcttcga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggcca 60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
agcgtcctgc tctacacgct ctccttcatt tacattttca tcttcgtcat cggcattgatt 180
gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcttcaccat ccagctctgg 300
gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tcttcacgtg catgagcgtg 420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
cgccgtgtcg tctgcatact ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtcctttctac 600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgata ggcatggagc tggctctccg tgtcttgggc 660
tttgccgttc ccttctccat tatcgctgtc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg 720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cgggaagatca tcttctccta cgtggtgggc 780
ttccttgtct gctggtgtgc ctaccacgtg gcggtgtctc tggacatctt ctccatcctg 840
cactacatcc ctttcacctg ccggttgag caccgctctc tcacggcctt gcatgtcaca 900
cagtgcctgt cgctgggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggtctc 1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actctgcctt ggagcagagc 1080
accaaata 1089

```

<210> 2

<211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<220>

<223> CCXCKR2, RDC1, Receptor acoplado a proteínas G CXCR7 (GPCR)

<400> 2

Met	Asp	Leu	His	Leu	Phe	Asp	Tyr	Ser	Glu	Pro	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp	1	5	10	15
Ile	Ser	Trp	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Asp	Cys	Ile	Val	Val	Asp	Thr	Val	20	25	30	
Met	Cys	Pro	Asn	Met	Pro	Asn	Lys	Ser	Val	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	35	40	45	
Phe	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile	Phe	Val	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Asn	Ser	Val	50	55	60	
Val	Val	Trp	Val	Asn	Ile	Gln	Ala	Lys	Thr	Thr	Gly	Tyr	Asp	Thr	His	65	70	75	80
Cys	Tyr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Thr	85	90	95	
Ile	Pro	Val	Trp	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gln	His	Asn	Gln	Trp	Pro	Met	100	105	110	
Gly	Glu	Leu	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	His	Leu	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu	115	120	125	
Phe	Gly	Ser	Ile	Phe	Phe	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	130	135	140	
Ser	Ile	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Arg	Lys	Lys	Met	Val	145	150	155	160
Arg	Arg	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Ala	Phe	Cys	Val	Ser	165	170	175	
Leu	Pro	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	Ser	Asn	Asn	180	185	190	
Glu	Thr	Tyr	Cys	Arg	Ser	Phe	Tyr	Pro	Glu	His	Ser	Ile	Lys	Glu	Trp	195	200	205	
Leu	Ile	Gly	Met	Glu	Leu	Val	Ser	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Ala	Val	Pro	210	215	220	
Phe	Ser	Ile	Ile	Ala	Val	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Ala	Arg	Ala	Ile	Ser	225	230	235	240

210

Ala	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Lys	His	Ser	Ser	Arg	Lys	Ile	Ile	Phe	Ser
				245					250					255	
Tyr	Val	Val	Val	Phe	Leu	Val	Cys	Trp	Leu	Pro	Tyr	His	Val	Ala	Val
			260					265					270		
Leu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	His	Tyr	Ile	Pro	Phe	Thr	Cys	Arg
		275					280					285			
Leu	Glu	His	Ala	Leu	Phe	Thr	Ala	Leu	His	Val	Thr	Gln	Cys	Leu	Ser
	290					295					300				
Leu	Val	His	Cys	Cys	Val	Asn	Pro	Val	Leu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Asn	Arg
305					310					315					320
Asn	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Phe	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ser	Ala
				325					330					335	
Lys	Thr	Gly	Leu	Thr	Lys	Leu	Ile	Asp	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Glu	Thr
			340					345					350		
Glu	Tyr	Ser	Ala	Leu	Glu	Gln	Ser	Thr	Lys						
		355					360								

<210> 3

<211> 1089

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> secuencia codificante CCXCKR2.2, RDC1, receptor acoplado a
proteínas G CXCR7 (GPCR)

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1089)

15 <223> CCXCKR2.2

<400> 3

```

atggatctgc acctcttcga ctacgccgag ccaggcaact tctcggacat cagctggcca 60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
agcgtcctgc tctacacgct ctcttcatt tacattttca tcttcgtcat cggcatgatt 180
gccaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcctcaccat ccagctctgg 300
gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcagc ggcattttct tcctcacgtg catgagcgtg 420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgata ggcattggag tggctctccg tgtcttgggc 660
tttgccgttc ctttctccat tategctgtc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg 720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc 780
ttccttgtct gctggtgtcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg 840
cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cagccctctt tcacggccct gcatgtcaca 900
cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960

aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggtctc 1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtgtcg gagacggagt actccgcctt ggagcaaaac 1080
gccaaagtga                                     1089

```

<210> 4

5 <211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> CCXCKR2.2, RDC1, receptor acoplado a proteínas G CXCR7 (GPCR)

<400> 4

Met	Asp	Leu	His	Leu	Phe	Asp	Tyr	Ala	Glu	Pro	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp		
1				5					10					15			
Ile	Ser	Trp	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Asp	Cys	Ile	Val	Val	Asp	Thr	Val		
			20					25					30				
Met	Cys	Pro	Asn	Met	Pro	Asn	Lys	Ser	Val	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser		
		35					40					45					
Phe	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile	Phe	Val	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Asn	Ser	Val		
50						55					60						
Val	Val	Trp	Val	Asn	Ile	Gln	Ala	Lys	Thr	Thr	Gly	Tyr	Asp	Thr	His		
65					70					75					80		
Cys	Tyr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Thr		
				85					90					95			
Ile	Pro	Val	Trp	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gln	His	Asn	Gln	Trp	Pro	Met		
			100					105					110				
Gly	Glu	Leu	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	His	Leu	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu		
		115					120					125					
Phe	Ser	Gly	Ile	Phe	Phe	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu		
130						135					140						
Ser	Ile	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Arg	Lys	Lys	Met	Val		
145					150					155					160		
Arg	Arg	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Ala	Phe	Cys	Val	Ser		
				165					170					175			
Leu	Pro	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	Ser	Asn	Asn		
			180					185					190				
Glu	Thr	Tyr	Cys	Arg	Ser	Phe	Tyr	Pro	Glu	His	Ser	Ile	Lys	Glu	Trp		
		195					200					205					
Leu	Ile	Gly	Met	Glu	Leu	Val	Ser	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Ala	Val	Pro		
210						215					220						

213

```

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
225                      230                      235                      240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
                      245                      250                      255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
                      260                      265                      270

Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
                      275                      280                      285

Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
                      290                      295                      300

Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
305                      310                      315                      320

Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
                      325                      330                      335

Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
                      340                      345                      350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Asn Ala Lys
355                      360

```

<210> 5

<211> 1089

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> secuencia codificante CCXCKR2.3, RDC1, receptor acoplado a proteína
G CXCR7 (GPCR)

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1089)

15 <223> CCXCKR2.3

<400> 5

```

atggatctgc atctcttcga ctactcagag ccaggggaact tctcggacat cagctggcca 60
tgcaacagca ggcactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
agcgtcctgc tctacacgct ctccttcatt tacattttca tcttcgtcat cggcatgatt 180
gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatatc caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcttcacccat cccagtctgg 300
gtggtcagtc tctgtcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tcttcacgtg catgagcgtg 420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
cccagacaca gcatcaagga gtggctgatc ggcatggagc tgggtctccgt tgtcttgggc 660
tttgccgttc ccttctccat tgtcgtgtgc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg 720

gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc 780
ttccttgtct gctggttgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg 840
cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cagcctctct tcacggccct gcatgtcaca 900
cagtgcctgt cgtggtgca ctgctgcgtc aacctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcgccaa aacagggctc 1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagaaggagt actctgcctt ggagcagagc 1080
accaaata 1089

```

<210> 6

5 <211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> CCXCKR2.3, RDC1, receptor acoplado a proteínas G CXCR7 (GPCR)

<400> 6

215

Met	Asp	Leu	His	Leu	Phe	Asp	Tyr	Ser	Glu	Pro	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp	1	5	10	15
Ile	Ser	Trp	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Asp	Cys	Ile	Val	Val	Asp	Thr	Val	20	25	30	
Met	Cys	Pro	Asn	Met	Pro	Asn	Lys	Ser	Val	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	35	40	45	
Phe	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile	Phe	Val	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Asn	Ser	Val	50	55	60	
Val	Val	Trp	Val	Asn	Ile	Gln	Ala	Lys	Thr	Thr	Gly	Tyr	Asp	Thr	His	65	70	75	80
Cys	Tyr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Thr	85	90	95	
Ile	Pro	Val	Trp	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gln	His	Asn	Gln	Trp	Pro	Met	100	105	110	
Gly	Glu	Leu	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	His	Leu	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu	115	120	125	
Phe	Gly	Ser	Ile	Phe	Phe	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	130	135	140	
Ser	Ile	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Arg	Lys	Lys	Met	Val	145	150	155	160
Arg	Arg	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Ala	Phe	Cys	Val	Ser	165	170	175	
Leu	Pro	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	Ser	Asn	Asn	180	185	190	
Glu	Thr	Tyr	Cys	Arg	Ser	Phe	Tyr	Pro	Glu	His	Ser	Ile	Lys	Glu	Trp				

216

195					200					205					
Leu	Ile	Gly	Met	Glu	Leu	Val	Ser	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Ala	Val	Pro
210					215					220					
Phe	Ser	Ile	Val	Ala	Val	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Ala	Arg	Ala	Ile	Ser
225					230					235					240
Ala	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Lys	His	Ser	Ser	Arg	Lys	Ile	Ile	Phe	Ser
				245					250					255	
Tyr	Val	Val	Val	Phe	Leu	Val	Cys	Trp	Leu	Pro	Tyr	His	Val	Ala	Val
			250					265					270		
Leu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	His	Tyr	Ile	Pro	Phe	Thr	Cys	Arg
		275					280					285			
Leu	Glu	His	Ala	Leu	Phe	Thr	Ala	Leu	His	Val	Thr	Gln	Cys	Leu	Ser
		290					295					300			
Leu	Val	His	Cys	Cys	Val	Asn	Pro	Val	Leu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Asn	Arg
305					310					315					320
Asn	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Phe	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ser	Ala
				325					330					335	
Lys	Thr	Gly	Leu	Thr	Lys	Leu	Ile	Asp	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Glu	Thr
			340					345					350		
Glu	Tyr	Ser	Ala	Leu	Glu	Gln	Ser	Thr	Lys						
		355					360								

<210> 7

<211> 1089

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> secuencia codificante CCXCKR2.4, RDC1, receptor acoplado a
proteínas G CXCR7 (GPCR)

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1089)

15 <223> CCXCKR2.4

<400> 7

```

atggatctgc atctcttctga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggcca 60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
agcgtcctgc tctacacgct ctcttctatt tacattttca tcttcgtcat cggcatgatt 180
gccaactcgg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcttcacat cccagtctgg 300
gtggtcagtc tctgacagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tcttcacgtg catgagcgtg 420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480

cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
cccagacaca gcatcaagga gtggctgac gccatggagc tgggtctcgt tgtcttgggc 660
tttgccgttc ccttctccat tatcgtctgc ttctacttcc tgcctggccag agccatctcg 720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc 780
ttcttctgtc gctggctgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatctcg 840
cactacatcc ctttcacctg ccggtctggag caccgcctct tcacggccct gcatgtcaca 900
cagtgcctgt cgctgggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggtctc 1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actctgcctt ggagcagagc 1080
accaaata 1089

```

<210> 8

5 <211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> CCXCKR2.4, RDC1, receptor acoplado a proteínas G CXCR7 (GPCR)

<400> 8

Met	Asp	Leu	His	Leu	Phe	Asp	Tyr	Ser	Glu	Pro	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp	1	5	10	15
Ile	Ser	Trp	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Asp	Cys	Ile	Val	Val	Asp	Thr	Val	20	25	30	
Met	Cys	Pro	Asn	Met	Pro	Asn	Lys	Ser	Val	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	35	40	45	
Phe	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile	Phe	Val	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Asn	Ser	Val	50	55	60	
Val	Val	Trp	Val	Asn	Ile	Gln	Ala	Lys	Thr	Thr	Gly	Tyr	Asp	Thr	His	65	70	75	80
Cys	Tyr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Thr	85	90	95	
Ile	Pro	Val	Trp	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gln	His	Asn	Gln	Trp	Pro	Met	100	105	110	
Gly	Glu	Leu	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	His	Leu	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu	115	120	125	
Phe	Gly	Ser	Ile	Phe	Phe	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	130	135	140	
Ser	Ile	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Arg	Lys	Lys	Met	Val	145	150	155	160
Arg	Arg	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Ala	Phe	Cys	Val	Ser	165	170	175	

219

```

Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
      180                      185                      190

Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
      195                      200                      205

Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
      210                      215                      220

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
      225                      230                      235                      240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
      245                      250                      255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
      260                      265                      270

Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
      275                      280                      285

Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
      290                      295                      300

Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
      305                      310                      315                      320

Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
      325                      330                      335

Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
      340                      345                      350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Ser Thr Lys
      355                      360

```

<210> 9

<211> 1089

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> secuencia codificante CCXCKR2.5 , RDC1, receptor acoplado a
proteínas G CXCR7 (GPCR)

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1089)

<223> CCXCKR2.5

<400> 9

```

atggatctgc atctcttcga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggccg 60
tgcaacagca gcgactgcat cgtgggtggac acgggtgatgt gtcccaacat gccaacaaa 120
agcgtcctgc tctacacget ctcttccatt tacattttca tcttcgtcat cggcatgatt 180
gccaactccg tgggtggtctg ggtgaatatc caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240

tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcttcacat cccagtctgg 300
gtggtcagtc tctgagcagc caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcagc agcattttct tcttcacgtg catgagcgtg 420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
cgcggtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgatc ggcatggagc tgggtctccg tgtcttgggc 660
tttgccgttc ccttctccat tatcgctgtc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg 720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtgggtggc 780
ttccttgtct gctggttgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg 840
cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cagccctct tcacggccct gcatgtcaca 900
cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggtctc 1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actccgcctt ggagcagagc 1080
accaaataga                                     1089

```

5

<210> 10

<211> 362

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<220>

<223> CCXCKR2.5, RDC1, receptor acoplado a proteínas G CXCR7 (GPCR)

15 <400> 10

Met	Asp	Leu	His	Leu	Phe	Asp	Tyr	Ser	Glu	Pro	Gly	Asn	Phe	Ser	Asp	1	5	10	15
Ile	Ser	Trp	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Asp	Cys	Ile	Val	Val	Asp	Thr	Val	20	25	30	
Met	Cys	Pro	Asn	Met	Pro	Asn	Lys	Ser	Val	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	35	40	45	
Phe	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile	Phe	Val	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Asn	Ser	Val	50	55	60	
Val	Val	Trp	Val	Asn	Ile	Gln	Ala	Lys	Thr	Thr	Gly	Tyr	Asp	Thr	His	65	70	75	80
Cys	Tyr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Leu	Trp	Val	Val	Leu	Thr	85	90	95	
Ile	Pro	Val	Trp	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gln	His	Asn	Gln	Trp	Pro	Met	100	105	110	
Gly	Glu	Leu	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	His	Leu	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu	115	120	125	
Phe	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Leu	130	135	140	
Ser	Ile	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Arg	Lys	Lys	Met	Val	145	150	155	160

222

Arg	Arg	Val	Val	Cys	Ile	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Ala	Phe	Cys	Val	Ser		
				165					170					175			
Leu	Pro	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	Ser	Asn	Asn		
			180					185						190			
Glu	Thr	Tyr	Cys	Arg	Ser	Phe	Tyr	Pro	Glu	His	Ser	Ile	Lys	Glu	Trp		
		195					200					205					
Leu	Ile	Gly	Met	Glu	Leu	Val	Ser	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Ala	Val	Pro		
	210					215					220						
Phe	Ser	Ile	Ile	Ala	Val	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Ala	Arg	Ala	Ile	Ser		
225					230					235					240		
Ala	Ser	Ser	Asp	Gln	Glu	Lys	His	Ser	Ser	Arg	Lys	Ile	Ile	Phe	Ser		
			245					250						255			
Tyr	Val	Val	Val	Phe	Leu	Val	Cys	Trp	Leu	Pro	Tyr	His	Val	Ala	Val		
			260					265					270				
Leu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	His	Tyr	Ile	Pro	Phe	Thr	Cys	Arg		
		275					280					285					
Leu	Glu	His	Ala	Leu	Phe	Thr	Ala	Leu	His	Val	Thr	Gln	Cys	Leu	Ser		
	290					295					300						
Leu	Val	His	Cys	Cys	Val	Asn	Pro	Val	Leu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Asn	Arg		
305					310					315					320		
Asn	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Phe	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ser	Ala		
				325					330					335			
Lys	Thr	Gly	Leu	Thr	Lys	Leu	Ile	Asp	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Glu	Thr		
		340						345					350				
Glu	Tyr	Ser	Ala	Leu	Glu	Gln	Ser	Thr	Lys								
		355					360										

<210> 11

<211> 35

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: hRDC1 cebador PCR hRDC1 F

10

<400> 11

gaatgcggcc gctatggatc tgcattctctt cgact 35

<210> 12

<211> 34

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: hRDC1 cebador PCR hRDC1 R

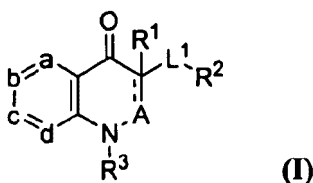
<400> 12

10

gaatgcggcc gtcatttg tgctctgctc caag 34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



- 5 o sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que

== es un doble enlace;

A es N o CH;

R¹ está ausente;

L¹ es -C(O)-;

10 R² es -R^e;

R³ es -CH₂-R^e;

cada R^e es independientemente un grupo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -

15 CO₂R^r, -OC(O)R^r, -C(O)NR^rR^s, -C(O)R^r, -S(O)R^t, -S(O)₂R^t, -R^t, -C(NOR^r)R^s, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NH-C(NH₂)=NH, -NR^tC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^t, -NH-C(NHR^t)=NH, -NR^rS(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂NR^rR^s, -N₃, -C(NR^rV)=NV, -N(V)C(R^r)=NV, -X²C(NOR^r)R^s, -

20 X²C(NR^rY)=NV, -X₂N(Y)C(R^r)=NV, -X²NR^rR^s, -X²SR^r, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^r, -X²OC(O)R^r, -X²CONR^rR^s, -X²C(O)R^r, -X²OC(O)NR^rR^s, -X²NR^sC(O)R^r, -X²NR^sC(O)₂R^t, -X²NR^rC(O)NR^rR^s, -X²NH-C(NH₂)=NH, -

25 X²NR^tC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^t, -X²NH-C(NHR^t)=NH, -X²S(O)R^t, -X²S(O)₂R^t, -X²NR^rS(O)₂R^t, -X²S(O)₂NR^rR^s, -X²N₃, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^sC(O)R^r, -NR^sC(O)₂R^t, -S(O)₂R^t, -S(O)₂NR^rR^s, -X²OR^r, -O-X²OR^r, -

30 X²NR^rR^s, -O-X²NR^rR^s y -NR^s-X₂CO₂R^r, donde cualquiera de dos sustituyentes situados en átomos adyacentes en R^e pueden combinarse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1-3

heteroátomos seleccionados entre N, O o S; X² es alquileo C₁-₈, heteroalquileo C₁-₈, alquencileno C₂-₈, alquinileno C₂-₈, arileno o heteroarileno; y cada uno de R^r y R^s se selecciona independientemente

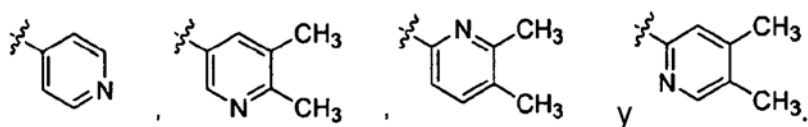
entre hidrógeno, alquilo C₁-₈, haloalquilo C₁-₈, cicloalquilo C₃-₆, alquencilo

C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo u opcionalmente, cuando R^r y R^s se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos más como miembros en el anillo, seleccionados entre N, O o S y donde cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo, V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-R^t$, $-CN$, $-CO_2R^r$ y $-NO_2$, y cada uno de X^2 , R^r , R^s y R^t está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en $-OH$, $-OR^u$, $-OC(O)NHR^u$, $-OC(O)N(R^u)_2$, $-SH$, $-SR^u$, $-S(O)R^u$, $-S(O)_2R^u$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^u$, $-S(O)_2N(R^u)_2$, $-NHS(O)_2R^u$, $-NR^uS(O)_2R^u$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^u$, $-C(O)N(R^u)_2$, $-C(O)R^u$, $-NHC(O)R^u$, $-NR^uC(O)R^u$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^uC(O)NH_2$, $-NR^uC(O)NHR^u$, $-NHC(O)NHR^u$, $-NR^uC(O)N(R^u)_2$, $-NHC(O)N(R^u)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^u$, $-NHCO_2R^u$, $-NR^uCO_2R^u$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^u$, $-N(R^u)_2$, $-NR^uS(O)NH_2$ y $-NR^uS(O)_2NHR^u$, donde cada uno de R^u es independientemente un alquilo C_{1-6} sin sustituir; y cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo en la fórmula I es N, C(H) o C(R^4), donde R^4 en cada caso se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y haloalcoxi C_{1-8} y opcionalmente cualquiera de dos sustituyentes R^4 situados en vértices en el anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos miembros en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S; con la condición de que en R^3 , R^e sea un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^r$, $-OC(O)R^r$, $-C(O)NR^rR^s$, $-C(O)R^r$, $-S(O)R^t$, $-S(O)_2R^t$, $-R^t$, $-C(NOR^r)R^s$, $-NR^r-C(O)NR^rR^s$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^tC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^t$, $-NH-C(NHR^t)=NH$, $-NR^rS(O)_2R^t$, $-NR^rS(O)_2R^t$, $-NR^rS(O)_2NR^rR^s$, $-N_3$, $-C(NR^rV)=NV$, $-N(V)C(R^r)=NV$, $-X^2C(NOR^r)R^s$, $-X^2C(NR^rV)=NV$, $-X^2N(V)C(R^r)=NV$, $-X^2NR^rR^s$, $-X^2SR^r$, $-X^2CN$, $-X^2NO_2$, $-X^2CO_2R^r$, $-X^2OC(O)R^r$, $-X^2CONR^rR^s$, $-X^2C(O)R^r$, $-X^2OC(O)NR^rR^s$, $-X^2NR^sC(O)R^r$, $-X^2NR^sC(O)_2R^t$, $-X^2NR^rC(O)NR^rR^s$, $-X^2NH-C(NH_2)=NH$, $-X^2NR^tC(NH_2)=NH$, $-X^2NH-C(NH_2)=NR^t$, $-X^2NH-C(NHR^t)=NH$, $-X^2S(O)R^t$, $-X^2S(O)_2R^t$, $-X^2NR^rS(O)_2R^t$,

$-X^2S(OhNR^rR^s, -X^2N_3, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^sC(O)R^r, -NR^sC(O)_2R^t, -S(O)_2R^t, -S(O)_2NR^rR^s, -X^2OR^r, -O-X^2OR^r, -X^2NR^rR^s, -O-X^2NR^rR^s$ y $-NR^s-X^2CO_2R^r$, donde cualquiera de los dos sustituyentes situados en átomos adyacentes en R^e puede combinarse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente de 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; X^2 es alquileo C_{1-8} , heteroalquileo C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , arileno o heteroarileno; y cada uno de R^r y R^s se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo, u opcionalmente, cuando R^r y R^s están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos más como miembros en el anillo seleccionados entre N, O o S y en los que cada R^t se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo y heteroarilo, V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-R^t, -CN, -CO_2R^r$ y $-NO_2$ y cada uno de X^2, R^r, R^s y R^t esta opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en $-OH, -OR^u, -OC(O)NHR^u, -OC(O)N(R^u)_2, -SH, -SR^u, -S(O)R^u, -S(O)_2R^u, -SO_2NH_2, -S(O)_2NHR^u, -S(O)_2N(R^u)_2, -NHS(O)_2R^u, -NR^uS(O)_2R^u, -C(O)NH_2, -C(O)NHR^u, -C(O)N(R^u)_2, -C(O)R^u, -NHC(O)R^u, -NR^uC(O)R^u, -NHC(O)NH_2, -NR^uC(O)NH_2, -NR^uC(O)NHR^u, -NHC(O)NHR^u, -NR^uC(O)N(R^u)_2, -NHC(O)N(R^u)_2, -CO_2H, -CO_2R^u, -NHCO_2R^u, -NR^uCO_2R^u, -CN, -NO_2, -NH_2, -NHR^u, -N(R^u)_2, -NR^uS(O)NH_2$ y $-NR^uS(O)_2NHR^u$, donde cada uno de R^u es independientemente un alquilo C_{1-6} sin sustituir.

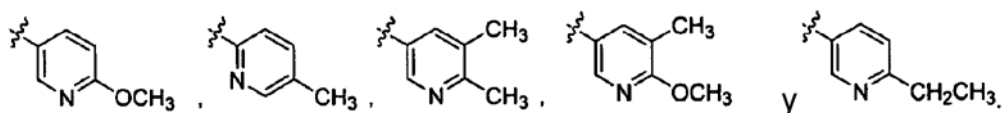
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es CH y preferiblemente, en R^2, R^e es un anillo piridilo opcionalmente sustituido, donde dicho anillo se selecciona preferiblemente entre:

a)



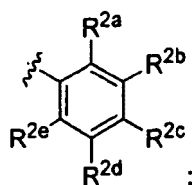
y

b)



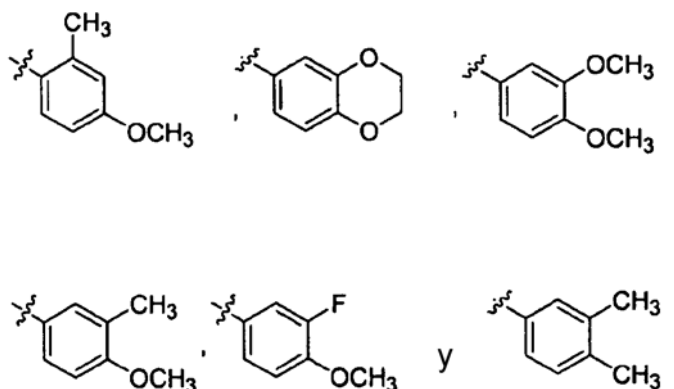
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que, en R^2 , R^e es un anillo
5 fenilo opcionalmente sustituido y se selecciona preferiblemente entre:

(a)



- 10 en la que cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} y R^{2e} se selecciona
independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, -CN, -NO₂, OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -CO₂R^r, -C(O)NR^rR^s, alquilo C₁₋₈
opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y
cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; y cada uno de R^r y R^s se
selecciona independientemente entre el grupo que consiste en
15 hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈ y
alquinilo C₂₋₈; y

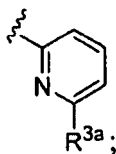
(b)



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que en R^3 , R^e se selecciona

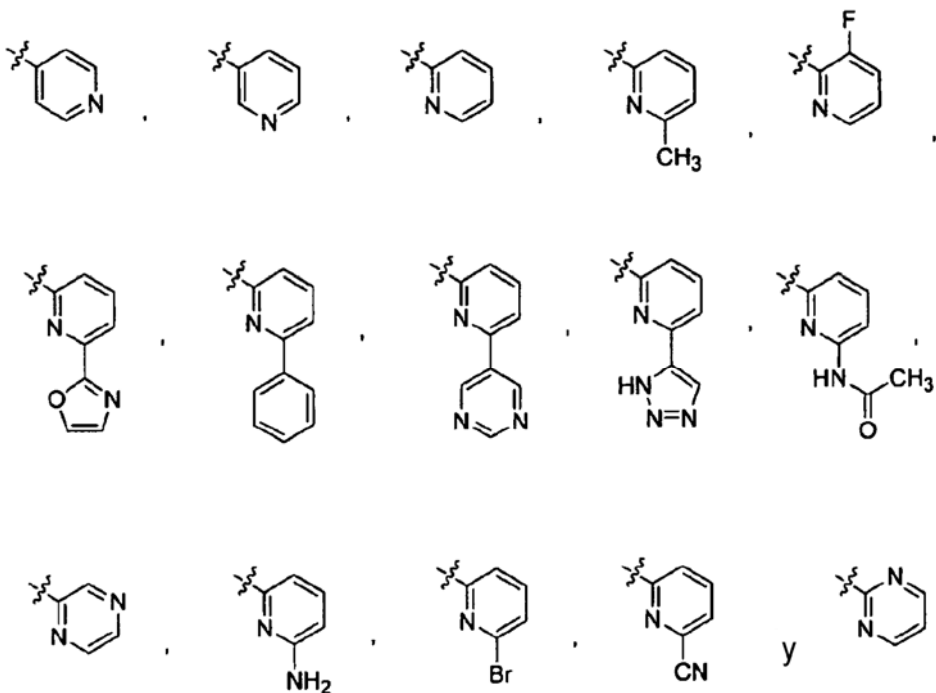
entre:

(a) un grupo piridilo que tiene opcionalmente la fórmula:



- 5 en la que R^{3a} es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^t$, $-\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{N}_3$, $-\text{X}^2\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^2\text{SR}^r$, $-\text{X}^2\text{CN}$, $-\text{X}^2\text{NO}_2$, $-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{CONR}^r\text{R}^s$, $-\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$, $-\text{X}^2\text{N}_3$, $-\text{OR}^r$, $-\text{SR}^r$, $-\text{NR}^r\text{R}^s$, $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$, $-\text{X}^2\text{OR}^r$ y $-\text{NR}^s-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$; y

(b) un grupo seleccionado entre:



10

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

(a) cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo es CH; o

(b) cada uno de los vértices a, b, c y d del anillo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CH o $\text{C}(\text{R}^4)$, donde cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ; o como

15

alternativa, cualquiera de dos sustituyentes R^4 localizados en los vértices del anillo adyacentes se combinan para formar un anillo de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N y O o

5 (c) cada uno de los vértices a, c y d del anillo es CH; y el vértice b del anillo es CR^4 , donde R^4 es haloalquilo C_{1-4} ; o

(d) cada uno de los vértices a y d del anillo es CH y cada uno de los vértices b y c del anillo es $C(R^4)$, donde los sustituyentes R^4 se combinan para formar un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene dos átomos de oxígeno.

10

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

(a) cada uno de A, a, b, c y d es CH; R^2 es fenilo, sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , o se combinan para formar un anillo condensado de 6 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en los miembros del anillo; R^3 es un grupo piridilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y ciano; o

15

(b) cada uno de A, a, b, c y d es CH; R^2 es piridilo, sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; R^3 es un grupo piridilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y ciano; o

20

(c) cada uno de A, b y c es CH; uno de a o d es CH y el otro es N; R^2 es fenilo, sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; R^3 es un grupo piridilmetilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y ciano.

25

30

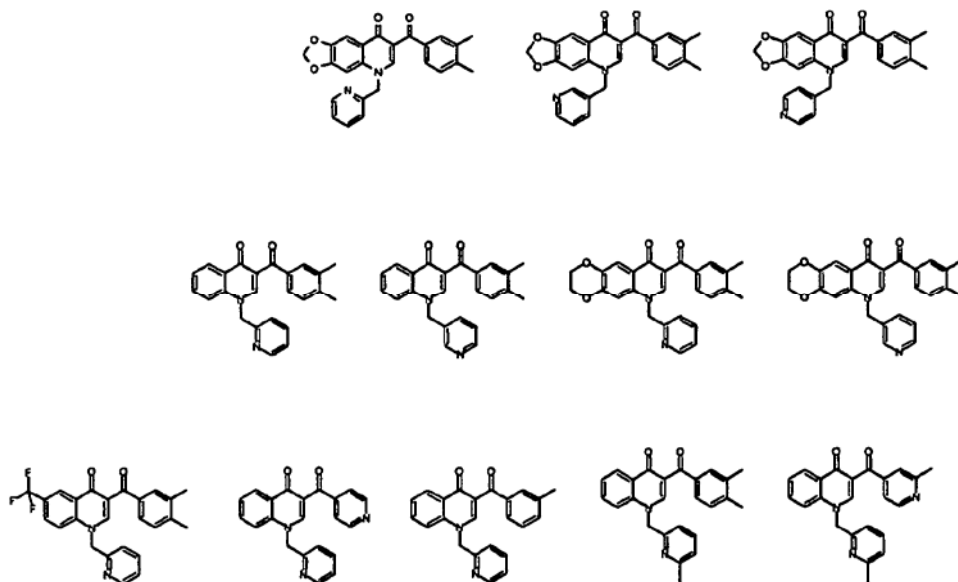
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

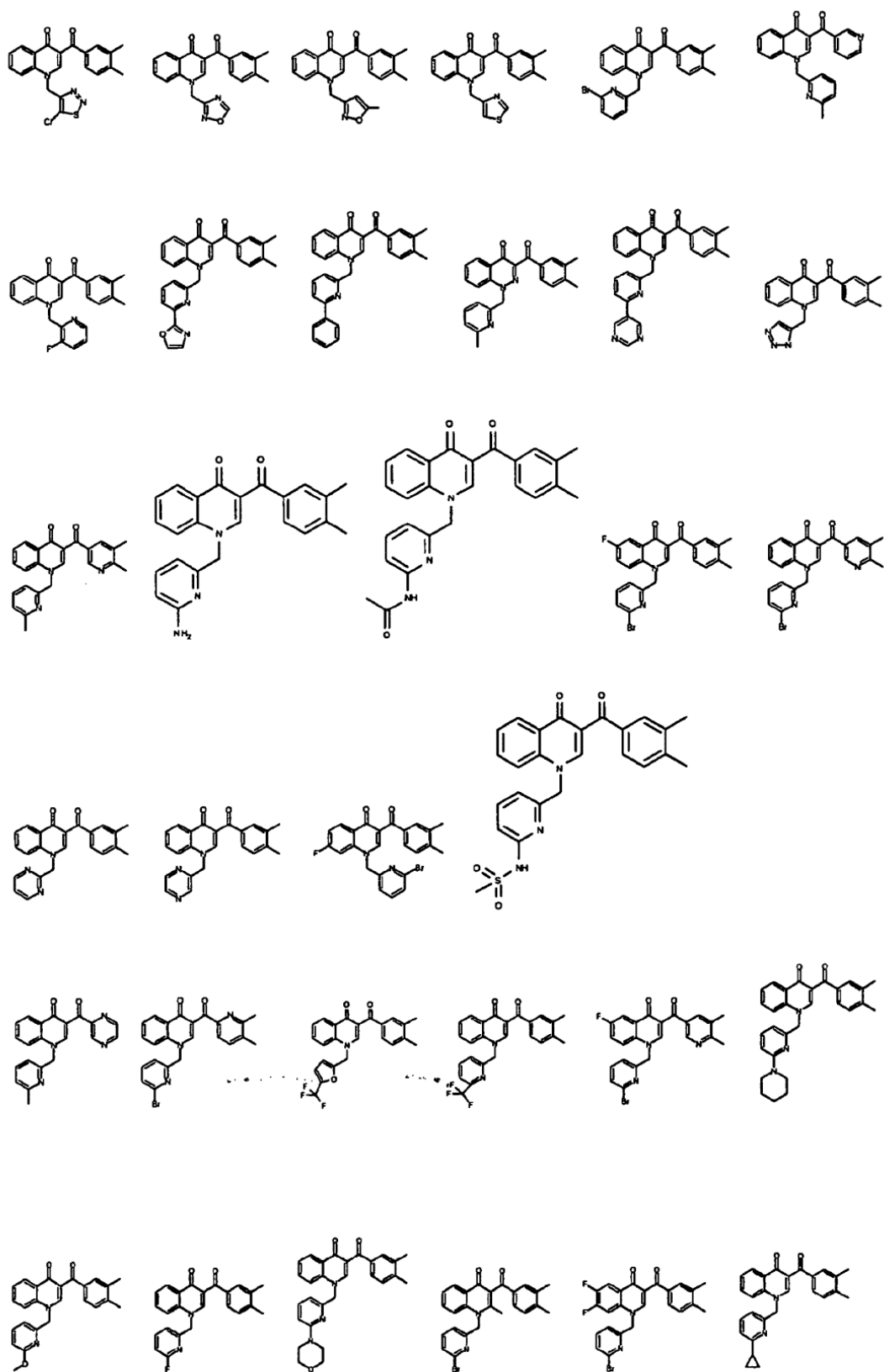
(a) al menos uno de los vértices a, b, c o d del anillo es N; o

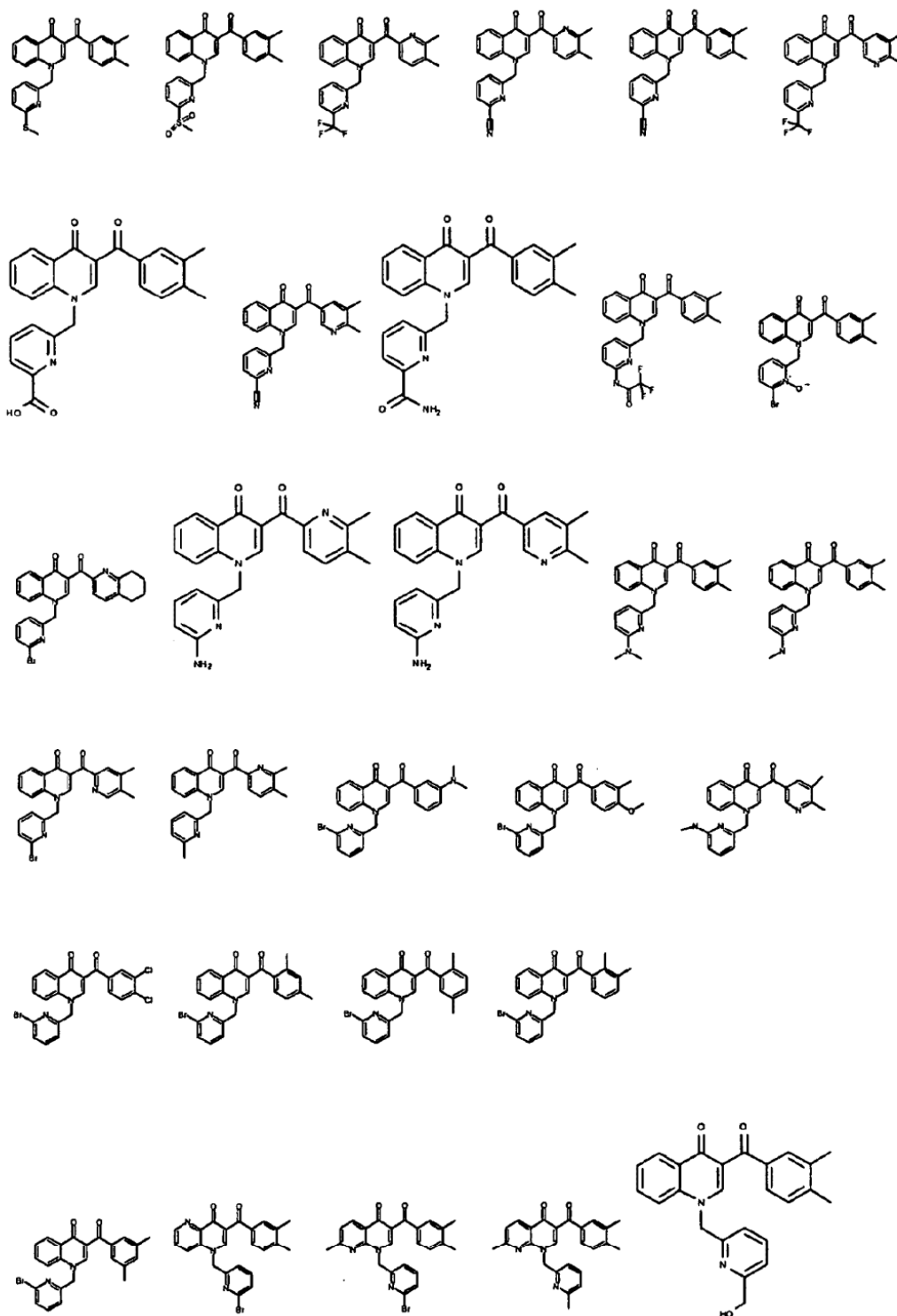
(b) cada uno de los vértices a, c y d del anillo es C(H) o $C(R^4)$ y el vértice b del anillo es N; o

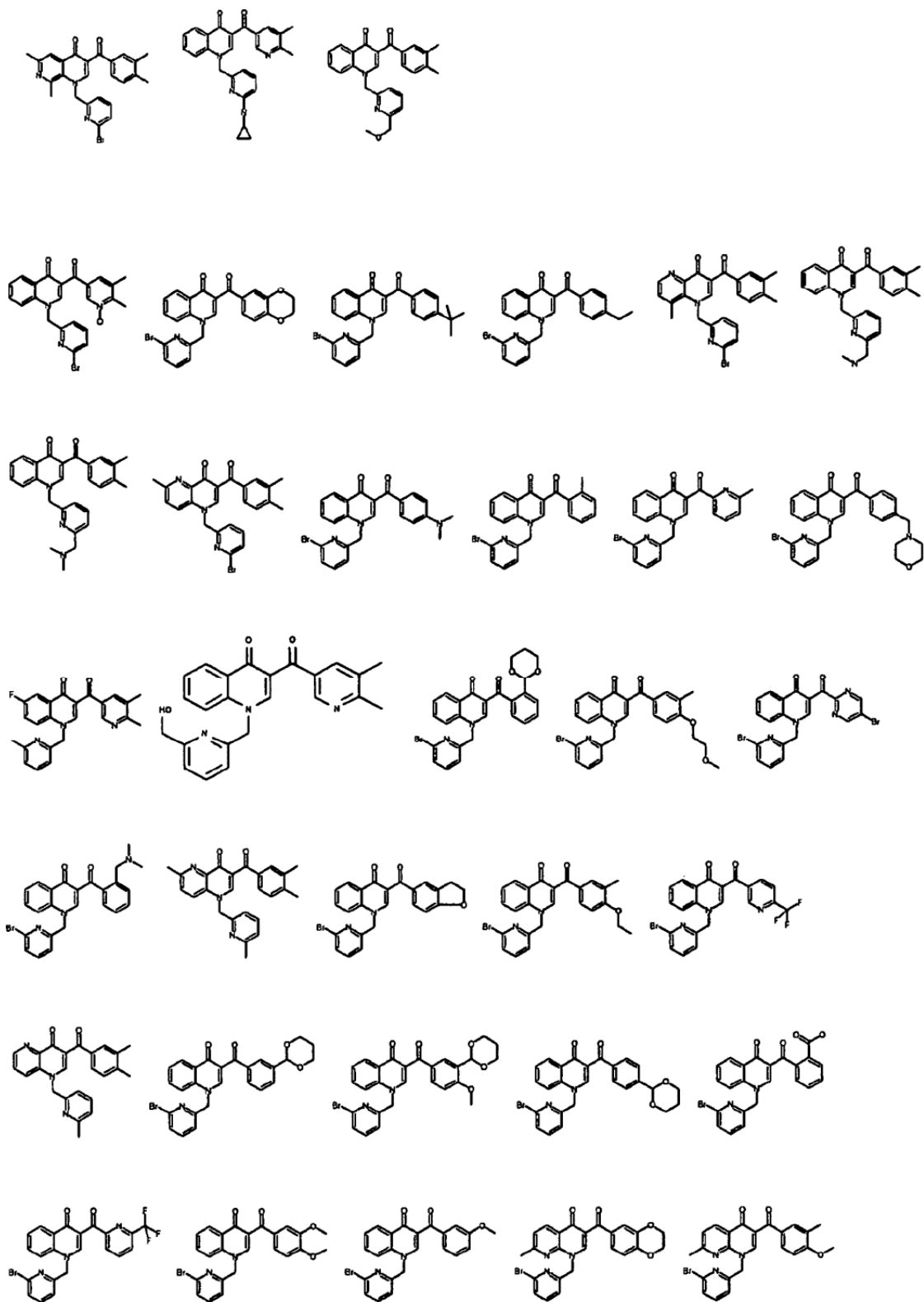
35

- (c) cada uno de los vértices a, b y d del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice c del anillo es N; o
- (d) cada uno de los vértices a, b y c del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice d del anillo es N; o
- 5 (e) cada uno de los vértices b, c y d del anillo es C(H) o C(R⁴) y el vértice a del anillo es N; o
- (f) dos vértices del anillo son N.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se
- 10 selecciona entre los siguientes compuestos:

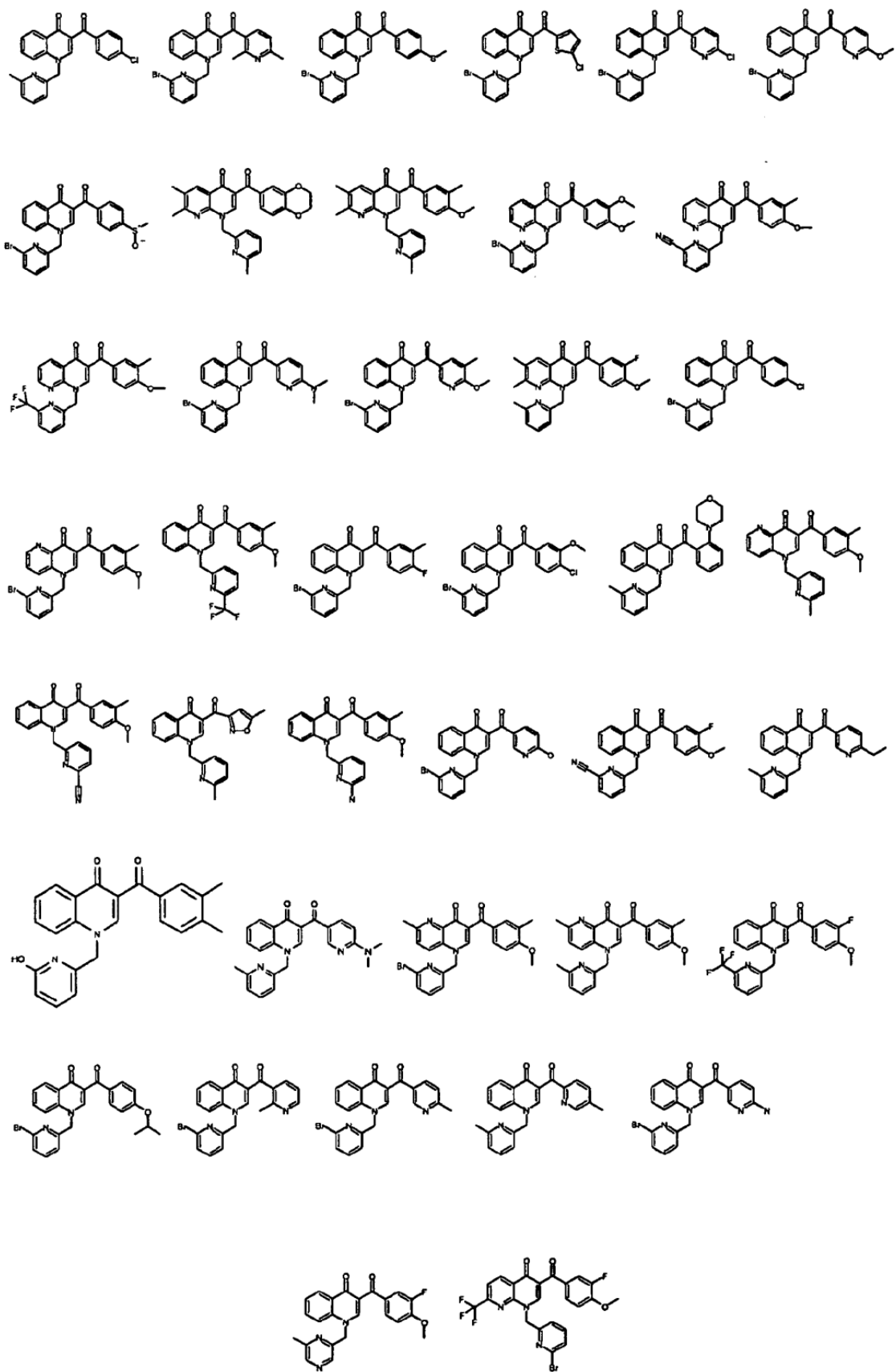


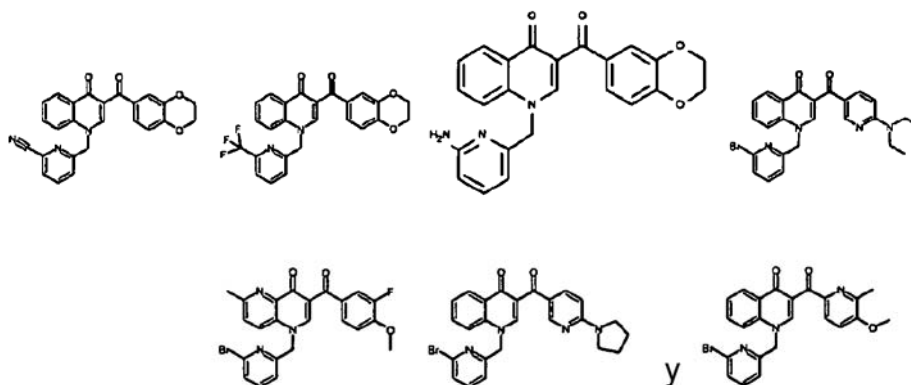












9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero.
- 10 11. El compuesto de la reivindicación 10, para su uso en dicho método en el que dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, inflamación, infección por VIH y trastornos de células progenitoras/madre.
- 15 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para inhibir la unión de quimiocina I-TAC o SDF- a un receptor CCXCKR2 que comprende poner en contacto el compuesto con una célula que expresa el receptor CCXCKR2 durante un tiempo suficiente para inhibir la unión de la quimiocina al receptor CCXCKR2.