

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la  
Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2013/045736 A1**

(43) Fecha de publicación internacional  
4 de abril de 2013 (04.04.2013)

WIPO | PCT

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:  
*A61K 31/435* (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2012/070672
- (22) Fecha de presentación internacional:  
28 de septiembre de 2012 (28.09.2012)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:  
P201131582  
30 de septiembre de 2011 (30.09.2011) ES
- (71) Solicitante: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES];  
C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).
- (72) Inventores: **MARTÍNEZ GIL, Ana**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).  
**GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).  
**PALOMO RUIZ, Valle**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).  
**PÉREZ MARTÍN, Concepción**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).  
**PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel I.**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).  
**REYES RODRÍGUEZ, Julio Alberto**; Instituto de Química Médica, C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).
- (74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*):  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:**
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
  - antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: HETEROCYCLIC GSK-3 ALLOSTERIC MODULATORS

(54) Título : MODULADORES ALOSTÉRICOS DE GSK-3 DE NATURALEZA HETEROCÍCLICA

(57) Abstract: The invention relates to heterocyclic derivatives of substituted quinolines as allosteric inhibitors of the glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) enzyme. Thus, said compounds can be used in the production of a drug for the treatment and/or prevention of diseases in which GSK-3 is involved, such as: neurodegenerative diseases, inflammatory diseases, cancer and diabetes, as well as to promote a plurality of regenerative processes.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de quinolinas sustituidas como inhibidores alostéricos del enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3). Estos compuestos, por tanto, son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que GSK-3 esté implicada, tales como, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, así como para promover diversos procesos regenerativos.



WO 2013/045736 A1

## **MODULADORES ALOSTÉRICOS DE GSK-3 DE NATURALEZA HETEROCÍCLICA**

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de quinolinas  
5 sustituidas como inhibidores alostéricos del enzima glucógeno sintasa  
quinasa 3 (GSK-3). Estos compuestos, por tanto, son útiles para la  
fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de  
enfermedades en las que GSK-3 esté implicada, tales como, enfermedades  
neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, así como  
10 para promover diversos procesos regenerativos. Por tanto, la invención se  
podría encuadrar en el campo de la química farmacéutica.

### **ESTADO DE LA TÉCNICA**

15 La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) es una enzima de la familia de las  
quinasas que cataliza la fosforilación de residuos de serina o treonina en  
diversos sustratos. Originariamente fue descubierta por su papel en la  
biosíntesis del glucógeno, al cual debe su nombre [Rylatt, D.B.; Aitken, A.;  
Bilham, T.; Condon, G.D.; Embi, N.; Cohen, P. Glycogen Synthase Kinase 3  
20 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein  
kinase and phosphorylase kinase. Eur J Biochem. 1980 107, 519-527]. Esta  
enzima juega un papel clave en varias rutas de señalización celular, entre  
las que se encuentran las rutas de Wnt, el ciclo de división celular,  
inflamación, proliferación celular, la respuesta de daño en el ADN, la muerte  
25 y supervivencia celular y la diferenciación neuronal entre otras [Phukan, S.;  
Babu, V.S.; Kannoji, A.; Hariharan, R.; Balaji, V.N. GSK3beta: role in  
therapeutic landscape and development of modulators. Br. J. Pharmacol.  
2010, 160, 1-19]. Recientemente se ha demostrado que una  
sobreexpresión/superactivación de GSK-3 es suficiente para inducir la  
30 muerte neuronal, relacionándose con diversas patologías tales como  
desórdenes bipolares, enfermedades neurodegenerativas, en especial la  
enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II y enfermedades inflamatorias

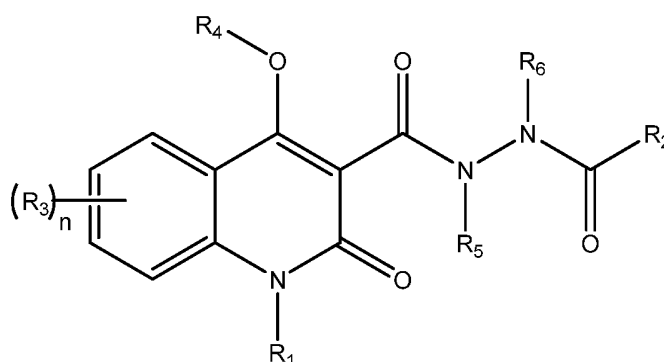
crónicas [Kannoji, A., Phukan, S., Sudher, V., Balaji, V.N. "GSK3beta: a master switch and a promising target". *Expert Opin Ther Targets*. 2008, 12, 1443-1455].

5 En los últimos años se han sintetizado numerosos inhibidores de GSK-3, que resultan moléculas prometedoras para el tratamiento de enfermedades diversas, como la diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas [Martínez, A. Preclinical efficacy on GSK-3 inhibitors: towards a future generation of powerful drugs. *Med. Res. Rev.* 2008, 28, 773-796]. Sin embargo, y dado que el quinoma humano está formado por más de 500 quininas con gran identidad en el sitio catalítico, es decir el de unión al ATP, el descubrimiento y/o diseño de inhibidores específicos para una quinasa determinada es un reto abierto. Una de las posibilidades de aumentar esta selectividad en quininas es diseñando moduladores alóstericos [Eglen, R.; Reisine, T. Drug discovery and the human kinome: recent trends. *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 144-156]. Estos compuestos generalmente se unen a regiones únicas y específicas de la quinasa, induciendo cambios conformacionales, y resultando muy útiles cuando aparecen resistencias debidas a los inhibidores que compiten con el adenosín trifosfato (ATP) [McInnes, C.; Fischer, P.M. Strategies for the design of potent and selective kinase inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, 1845-1863]. Además, los moduladores alostéricos proporcionan una modulación suave del enzima correspondiente lo que es particularmente importante en la inhibición de GSK-3. [Martinez, A., Gil, C., Perez, D.I. Glycogen synthase kinase 3 inhibitors in the next horizon for Alzheimer's disease treatment" *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2011, doi: 10,4061/2011/280502]. En este caso, sólo la sobreexpresión/superactivación aberrante de GSK-3 debe inhibirse para tratar las patologías donde esté implicada esta quinasa.

30 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención presenta una familia de compuestos, y su modo de obtención, que poseen la capacidad de inhibir la enzima GSK-3 en orden micromolar. Los estudios cinéticos de inhibición de la GSK-3 que se presentan, muestran estos compuestos como inhibidores alostéricos de GSK-3. Por otro lado, estos compuestos son capaces de disminuir la inflamación en modelos celulares que aquí se presentan.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

10

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,

donde  $R_1$  se selecciona entre H, un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_2-C_5$  opcionalmente sustituido,  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_5-C_{15}$  opcionalmente sustituido,  $R_3$  se selecciona entre H, halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido o un grupo  $-(O)-$ alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido,  $n$  es un valor entre 1 y 4,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando  $R_1$  es etilo o H y  $R_3, R_4, R_5$  y  $R_6$  son H,  $R_2$  no puede ser heptilo,

20

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

25

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 15 átomos de carbono y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, propilo, etilo, metilo, isopropilo, undecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, etc. Estos radicales alquilo pueden estar 5 opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por uno o más grupos tales como cicloalquilo, hidroxilo, aminas, amidas, oxo, ciano, halógenos, arilo, etc.

El término "cicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas cíclicas, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 3, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo y que puede estar 10 opcionalmente sustituido por uno o más grupos tales como alquilo, halógenos, hidroxilo, aminas, amidas, ciano etc.

El término "alquenilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que contienen uno o más 20 enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo etc. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos tales como halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, amino, nitro etc.

El término "arilo" se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 25 átomos de carbono. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Los radicales arilo pueden estar 30 opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, hidroxilo, aminas, amida, ciano, halógenos, etc.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida de la presente invención,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son H.

5 En otra realización preferida de la presente invención,  $R_1$  es H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ , más preferiblemente  $R_1$  es H, metilo opcionalmente sustituido, etilo o isobutilo. En una realización más preferida,  $R_1$  es un grupo metilo sustituido por un cicloalquilo, preferiblemente ciclopropilo, o un arilo, preferiblemente fenilo.

10

En otra realización preferida de la presente invención,  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$ - $C_{11}$ , más preferiblemente  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$  o un grupo alquilo  $C_{11}$ .

15 En el compuesto de fórmula (I) de la invención, cuando  $R_3$  es un grupo halógeno, preferiblemente es Br, Cl o F y más preferiblemente n es 1.

En el compuesto de fórmula (I) de la invención, cuando  $R_3$  es H, preferiblemente n es 4.

20

Una realización más preferida se refiere al uso de un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

- 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (3)
- 25 ▪ N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (4)
- N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (6)
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (13)
- 30 ▪ 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (14)

- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (15)
- 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (17)
- 5     ▪ 4-Hidroxi-1-(isoprenil)- N'-octanoil-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (42)
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-(isoprenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (43)
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (44)
- 10     ▪ 1-(Ciclopropilmetil)- N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbohidrazida (45)
- 1-Bencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (46)
- 15     ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (47)
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (48)
- 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (49)
- 20     ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (50)
- 6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (51)
- 25     ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoll-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (52)
- 6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (53)
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carbohidrazida (54)
- 30     ▪ 6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (55)

- 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (56)
- 7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (57)
- 5    ▪ 7-Cloro- N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (58)
- 7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (59)
- 10    ▪ 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (60)
- 1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (61)
- 1-Bencil-7-cloro-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (62)
- 15    ▪ N',1-Dibencil-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (63)

Otra realización preferida se refiere al uso de un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

- 20    ▪ N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (4)
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (15)
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-
- 25    carbohidrazida (47)
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (48)
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (52)
- 30    ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (56)



- 7-Cloro- N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (58)
- 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (60)

5

o sus sales, solvatos o estereoisómeros para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

10

Los compuestos de la presente invención, tanto de fórmula general (I) como de fórmula general (II) son inhibidores alostéricos de GSK-3, por tanto, estos compuestos se utilizan para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que está implicada esta enzima. Los inhibidores alostéricos producen una modulación de las enzimas más suave que los inhibidores competitivos, con valores de  $Cl_{50}$  del orden micromolar. La enzima GSK-3 está implicada en múltiples rutas de señalización celular, por lo que los inhibidores de esta enzima dirigidos a una ruta específica relacionada con una patología concreta acaban afectando a otras vías, generando así efectos secundarios indeseados. Una modulación alostérica de GSK-3 supone menor impacto sobre las rutas que no están relacionadas con la enfermedad a tratar, por lo que se minimizarían los efectos secundarios en un paciente.

15

25

Las enfermedades neurodegenerativas se pueden seleccionar de la lista que comprende, pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalítico, distonias, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal o enfermedades neuromusculares.

30

Las enfermedades inflamatorias se pueden seleccionar, pero sin limitarse, de entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis o esclerosis múltiple.

5

El cáncer se puede seleccionar, pero sin limitarse, de entre glioblastoma, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de colon.

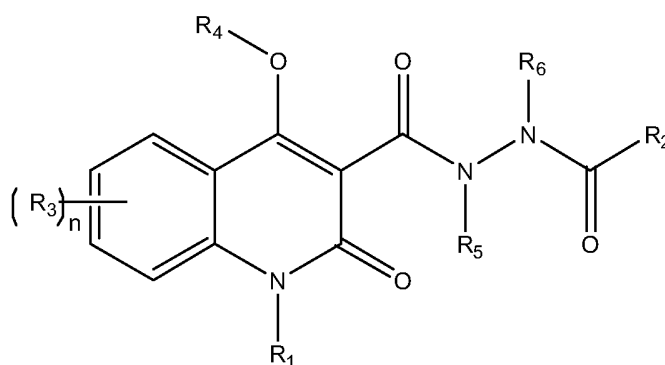
La diabetes puede ser diabetes tipo II insulino no dependiente.

10

En el proceso regenerativo a promover mediante el uso de compuestos de fórmula (I), preferiblemente está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio.

15

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



(II)

20 o sus sales, solvatos o estereoisómeros,  
donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>3</sub> es un halógeno, n es un valor entre 1 y 4, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre H o  
25 un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido.

En una realización preferida de los compuestos la presente invención,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son H.

5 En otra realización preferida de los compuestos la presente invención,  $R_1$  es H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ , preferiblemente metilo opcionalmente sustituido, etilo o isobutilo.

10 En una realización más preferida,  $R_1$  es un grupo metilo sustituido por un cicloalquilo, preferiblemente ciclopropilo, o un arilo, preferiblemente fenilo.

En otra realización más preferida,  $R_1$  es H.

15 En otra realización preferida de los compuestos la presente invención,  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$ - $C_{11}$ , más preferiblemente  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$  o un grupo alquilo  $C_{11}$ .

En otra realización preferida  $R_3$  es Br, Cl o F y preferiblemente n es 1.

20 En otra realización preferida  $R_3$  es H y preferiblemente n es 1.

Una realización más preferida de los compuestos de fórmula (II), comprende los siguientes compuestos:

- 25 ▪ 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (14)
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (15)
- 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (17)
- 30 ▪ 4-Hidroxi-1(isoprenil)- N'-octanoil-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (42)
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-(isoprenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (43)

- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (44)
- 1-(Ciclopropilmetil)-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbohidrazida (45)
- 5     ▪ 1-Bencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (46)
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (47)
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (48)
- 10     ▪ 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (49)
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (50)
- 15     ▪ 6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (51)
- 6-Bromo-N'-dodecanol-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (52)
- 6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (53)
- 20     ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carbohidrazida (54)
- 6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (55)
- 25     ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (56)
- 7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (57)
- 7-Cloro- N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (58)
- 30     ▪ 7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (59)

- 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (60)
- 1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (61)
- 5     ▪ 1-Bencil-7-cloro-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (62)
- N',1-Dibencil-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (63)
  
- 10    Otra realización preferida se refiere a un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:
  - N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (6)
  - 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-
  - 15        carbohidrazida (15)
  - 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (47)
  - 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (48)
  - 20        ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (52)
  - 6-cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (56)
  - 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-
  - 25        carbohidrazida (58)
  - 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (60)

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un  
30    compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado. En una realización preferida, esta composición además comprende otro principio activo conocido y usado para el tratamiento y/o prevención de alguna de las enfermedades arriba mencionadas.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o por la fórmula (II), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

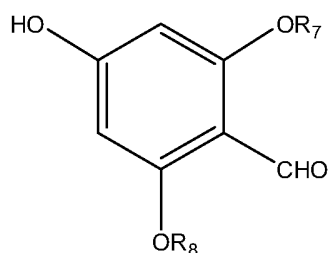
Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o

$^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

En un último aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende las siguientes etapas:

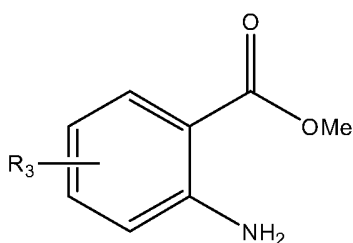
1) Reacción de una resina con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  son grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  iguales o diferentes.

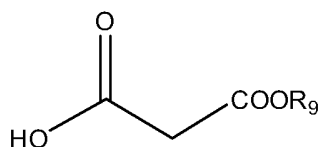
2) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un producto de fórmula (IV):



(IV)

donde  $\text{R}_3$  se define como anteriormente.

3) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (V):



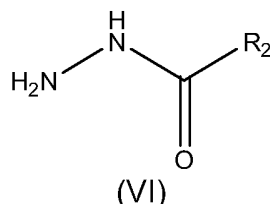
(V)

donde  $\text{R}_9$  es un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$

4) Ciclación del producto obtenido en la etapa anterior.



5) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (VI):



donde  $R_2$  se define como anteriormente.

5

En una realización preferida del procedimiento de la invención,  $R_7$  y  $R_8$  son, de manera independiente un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , y más preferiblemente son un grupo metilo.

10 En una realización preferida del procedimiento de la invención,  $R_9$  un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , y más preferiblemente es un grupo etilo.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

20

## FIGURAS

**Figura 1.** Muestra el gráfico de dobles de recíprocos. Las concentraciones de ATP se variaron de 1 a 50  $\mu\text{M}$ , mientras que la concentración de péptido GS-2 se mantuvo constante a 12,5  $\mu\text{M}$ . Las concentraciones utilizadas del inhibidor (compuesto 6) se muestran en el gráfico.

25

**Figura 2.** Muestra el gráfico de dobles de recíprocos. Las concentraciones de GS-2 se variaron de 15,5 a 100  $\mu\text{M}$ , mientras que la concentración de ATP se mantuvo constante a 1  $\mu\text{M}$ . Las concentraciones utilizadas del inhibidor (compuesto 6) se muestran en el gráfico.

5

**Figura 3.** Muestra la disminución de la actividad inflamatoria en cultivos celulares en presencia de concentraciones variables del compuesto 6.

### EJEMPLOS

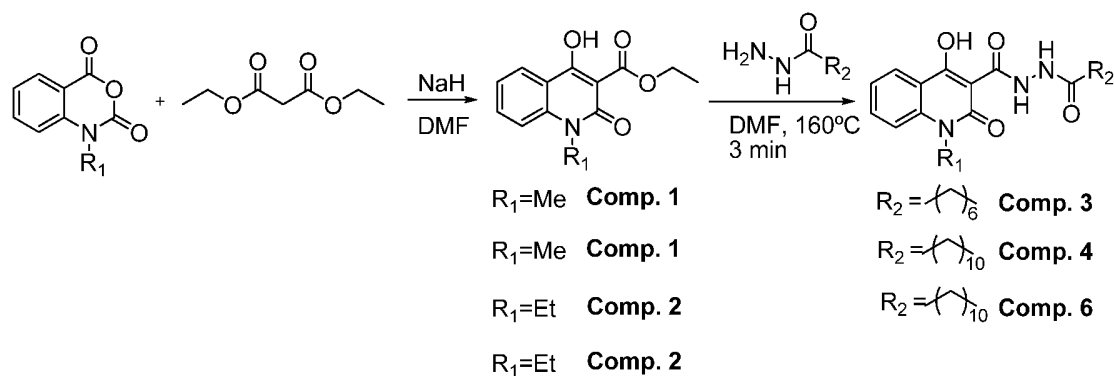
10

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

15

Los compuestos 1-17 fueron sintetizados de acuerdo con las rutas sintéticas que se recogen en los esquemas 1 y 2.

#### Procedimiento general de síntesis de los compuestos 1 y 2.



20

Esquema 1

25

Se disuelve el anhídrido correspondiente (1 equiv) en 40ml de DMF y se añade el hidruro sódico (1,2 equiv) y el malonato de dietilo (1,2 equiv). A continuación, se calienta a 85°C durante 6h. Tras este tiempo se deja enfriar

la mezcla y se acidifica con una disolución de HCl 1M. Al llegar a medio ácido precipita un sólido blanco que tras ser filtrado resulta ser el compuesto final puro.

5 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (1).  
Rendimiento 56%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H),  
7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,11 (m, 3H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s,  
3H), 1,99 (sa, 1H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
172,8, 171,8, 159,7, 141,4, 134,5, 125,9, 122,0, 115,0, 114,3, 98,1, 62,4,  
10 29,35, 14,44. P.f.= 95-96°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 248, 201,  
133. Análisis Elemental ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ) Calculado: C 63,15%; H 5,30%; N  
5,67%. Hallado: C 63,31%; H 5,08%; N 5,77%.

1-Etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (2).  
15 Rendimiento 56%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,22 (s, 1H), 8,20 (dd, J =  
8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,7, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 2H),  
4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H),  
1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,5, 171,4, 159,0,  
140,1, 134,1, 125,7, 121,5, 114,9, 113,8, 97,7, 62,1, 37,0, 14,0, 12,5. P.f.=  
20 68-69°C. HPLC: Pureza 97%. MS (ES): m/z = 263, 217, 187. Análisis  
elemental ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ) Calculado: C 64,36%; H 5,79%; N 5,36%. Hallado: C  
64,72%; H 5,63%; N 5,05%.

#### Procedimiento general de síntesis de los compuestos 3-6.

25 Se ponen en un matraz 1 equivalente de 1 ó 2 según se indica en cada caso,  
la hidrazida correspondiente (1 equiv) y 0,2 ml de DMF y se calienta a 160°C  
durante 3 min. Se deja enfriar, se añade MeOH con mucho cuidado,  
precipitando un sólido blanco que se filtra y purifica con lavados de MeOH.

30 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (3).  
Reactivos: Compuesto 1 y octanoilhidrazida.

Rendimiento 99%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,49 (s, 1H), 12,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,44 – 2,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90 – 1,56 (m, 2H), 1,45 – 1,18 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,4, 171,4, 166,9, 162,4, 140,2, 134,8, 126,2, 129,9, 115,8, 115,1, 96,1, 34,4, 31,8, 31,3, 29,6, 29,4, 25,4, 22,7, 14,1. P.f.= 157-158°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 360, 234. Análisis Elemental ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 63,49%; H 7,01%; N 11,69%. Hallado: C 63,76%; H 6,94%; N 11,65%.

10

N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (4). Reactivos: Compuesto 1 y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento 93%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  15,50 (s, 1H), 12,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,26 (s, 16H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,1, 169,0, 166,6, 161,9, 140,1, 134,1, 125,4, 122,5, 115,6, 114,3, 96,2, 34,4, 31,8, 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 25,4, 22,6, 14,0. P.f.= 219-220°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 416, 234. Análisis Elemental ( $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 66,48%; H 8,00%; N 10,11%. Hallado: C 64,76%; H 7,79%; N 10,27%.

20

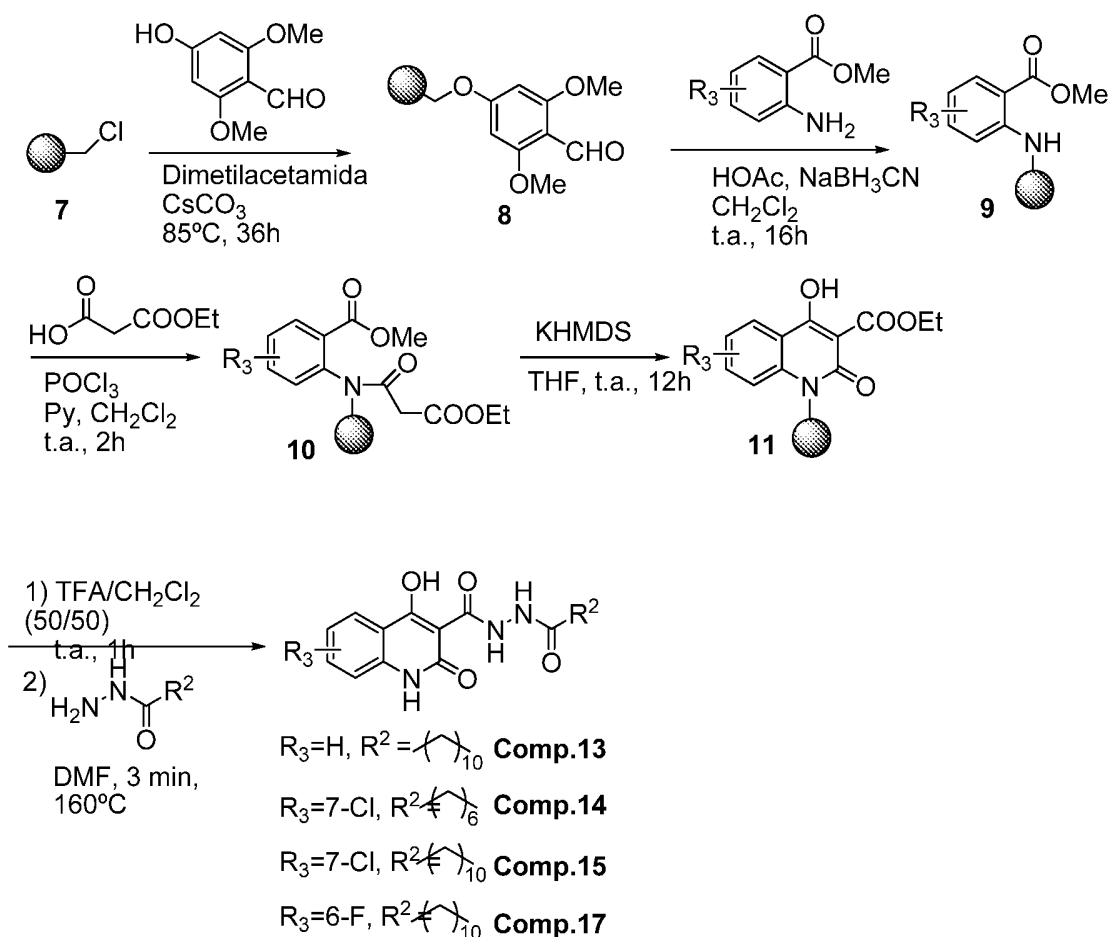
N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (6). Reactivos: Compuesto 2 y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento 91%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  16,22 (s, 1H), 12,05 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 10,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (m, 19H), 0,84 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  171,3, 170,3, 167,9, 161,5, 139,5, 135,2, 125,3, 123,2, 115,8, 96,4, 37,6, 33,7, 31,9, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 25,6, 22,7, 14,5, 13,3. P.f.= 133-134°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 430, 248. Análisis

30

Elemental (C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 67,11%; H 8,21%; N 9,78%. Hallado: C 67,40%; H 8,31%; N 9,88%.

Procedimiento general de síntesis de los compuestos 12-17



5

Esquema 2

La resina de Merrifield (7) (1 equiv) se añade sobre dimetilacetamida seca y la mezcla se burbujea con argón. Se añade el 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (2,13 equiv) disuelto en dimetilacetamida y el carbonato de cesio (2,56 equiv). Se cierra el vial herméticamente y se deja reaccionar a 85°C durante 36h. Tras lavar convenientemente la resina 8 se añade diclorometano seco, el derivado del benzoato de metilo correspondiente (3 equiv) y triacetoxiborohidruro sódico (3 equiv). La mezcla

se deja agitando a temperatura ambiente durante 16h. Tras los lavados correspondientes se añade diclorometano seco a la resina 9, el monomalonato de etilo (3 equiv), oxiclورو de fosforilo (3 equiv) y piridina (6 equiv) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2h. Tras los lavados correspondientes se añade THF seco sobre la resina 10 y una disolución 0,5 M de KHMDS en tolueno (10 equiv) y se deja reaccionar durante 12h a temperatura ambiente. Tras los lavados correspondientes se lleva a cabo el desanclaje de la resina 11 empleando una disolución de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50) y agitando durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente es evaporado a presión reducida. El producto obtenido se hace reaccionar con la hidrazida correspondiente (1 equiv) en DMF y se calienta a 160°C durante 3 min. Se deja enfriar, se añade MeOH y precipita un sólido blanco que se filtra, purificándose a continuación con lavados de MeOH.

N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (13).

Reactivos: antranilato de metilo y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento 98%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,11 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 16H), 0,85 (t, J = 6,2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172,2, 170,0, 167,8, 162,3, 139,1, 134,5, 124,3, 122,9, 116,3, 114,5, 99,4, 33,2, 31,6, 31,0, 29,3, 29,0, 28,8, 25,3, 22,4, 14,3. P.f. = 256-257°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 402, 220. Análisis Elemental (C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 65,81%; H 7,78%; N 10,47%. Hallado: C 66,02%; H 7,83%; N 10,74%.

7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (14).

Reactivos: 2-amino-4-clorobenzoato de metilo y octanoilhidrazida.

Rendimiento 86%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,11 (sa, 1H), 12,09 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 10,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 –

7,16 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H). P.f.= 290-291°C. HPLC: Pureza 95%. MS (ES): m/z = 380, 254, 222. Análisis Elemental (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 56,92%; H 5,84%; N 11,06%. Hallado: C 56,84%; H 5,73%; N 11,00%.

7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (15).  
Reactivos: 2-amino-4-clorobenzoato de metilo y dodecanoilhidrazida.  
Rendimiento última reacción 92%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,21 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,23 (s, 12H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H). P.f.= 291-292°C. HPLC: Pureza 97%. MS (ES): m/z = 436, 254, 222. Análisis Elemental (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 60,42%; H 6,94%; N 9,64%. Hallado: C 60,42%; H 6,71%; N 9,58%.

6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (17).  
Reactivos: 2-amino-5-fluorbenzoato de metilo y dodecanoilhidrazida.  
Rendimiento 93%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,42 (m, 2H), 1,24 (s, 14H), 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3H). P.f.= 178-179°C. HPLC: Pureza 95%. MS (ES): m/z = 420, 238, 206. Análisis Elemental (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 62,99%; H 7,21%; N 10,02%. Hallado: C 63,20%; H 7,42%; N 9,87%.

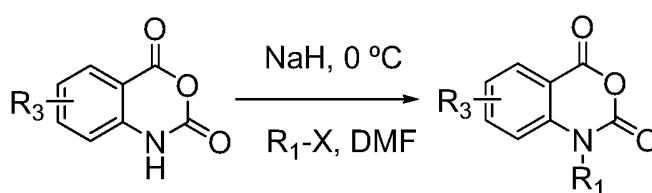
25

#### Procedimiento general de síntesis de los compuestos 18 - 28

Se disuelve el anhídrido isatoico correspondiente (1 equiv) en 15 mL de DMF anhidra y a continuación se añade el hidruro sódico (1,5 equiv) poco a poco a 0 °C. Después de 30 minutos, se añade el derivado halogenado correspondiente (1.5 - 3 equiv.) y se deja agitar la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se añaden diclorometano

30

(15 mL) y agua (15 mL). Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (15 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NaCl (15 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y evapora el disolvente a vacío. El sólido resultante se recristaliza en diclorometano / hexano dando lugar al producto final deseado.



R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isoprenilo	<b>Comp 18</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isobutilo	<b>Comp 19</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	<b>Comp 20</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	<b>Comp 21</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 22</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 23</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 24</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 25</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 26</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 27</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	<b>Comp 28</b>

Esquema 3

10

Anhídrido de *N*-isoprenil isatoico (18).

Reactivos: Anhídrido isatoico (6.13 mmoles, 1 g); Hidruro sódico (9.2 mmoles, 0.23 g); Bromuro de isoprenilo (12 mmoles, 1.9 g). Rendimiento: 0.95 g (67 %), sólido blanco, p.f. = 119-120 °C

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 1.6, 7.3, 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 5.19 (t, *J* = 1.4, 6.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (s, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.70 (s, *J* = 1.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 159.9, 147.6, 141.3, 137.1, 136.4, 129.6, 123.6, 118.2, 111.9, 42.7, 25.4, 18.1. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 8.9 min. ESI  
20 MS (*m/z*): 232 [M + H]<sup>+</sup>.



Anhídrido de *N*-isobutil isatoico (19).

Reactivos: Anhídrido isatoico (6.13 mmoles, 1 g); Hidruro sódico (9.2 mmoles, 0.22 g); yoduro de isobutilo (18 mmoles, 3.4 g). Rendimiento: 0.6 g  
5 (46 %), sólido blanco, p.f. = 85-86 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.10 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 1.6, 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 3.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 162.4, 158.7, 148.3, 141.8, 137.2, 131.1, 124.0,  
10 114.4, 112.0, 51.7, 26.9, 20.1, 19.9. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 8.6 min. ESI MS (m/z): 220 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de *N*-ciclopropil metil isatoico (20).

Reactivos: Anhídrido isatoico (4.9 mmoles, 0.8 g); Hidruro sódico (5.9 mmoles, 0.14 g); Bromuro de metil ciclopropilo (5.9 mmoles, 0.8 g).  
15 Rendimiento: 0.53 g (50 %), sólido marrón claro, p.f. =122-123 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.11 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.54-0.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 158.7, 148.4,  
20 141.7, 137.3, 131.0, 124.0, 114.3, 111.9, 49.2, 9.3, 4.1. HPLC: Pureza >97%, t.r.= 8.2 min. ESI MS (m/z): 218 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de *N*-bencil isatoico (21).

Reactivos: Anhídrido isatoico (6.13 mmoles, 1 g); Hidruro sódico (9.2 mmoles, 0.22 g); Bromuro de bencilo (12.3 mmoles, 1.4 g). Rendimiento: 0.2 g (15 %), sólido blanco, p.f. = 139-140 °C  
25

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.10 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 1.6, 7.3, 8.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.10 (m, 6H), 7.05 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 157.3, 147.4, 140.3, 136.2,  
30 133.4, 129.8, 128.1, 127.1, 125.7, 123.1, 113.7, 110.8, 47.5. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 8.7 min. ESI MS (m/z): 254 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de 6-bromo *N*-metil isatoico (22).

Reactivos: Anhídrido de 5-bromo isatoico (4.13 mmoles, 1 g); Hidruro sódico (6.2 mmoles, 0.15 g); Yoduro de metilo (6.2 mmoles, 0.9 g). Rendimiento: 0.69 g (66 %), sólido blanco, p.f. = 201-202 °C

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.06 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 2.5, 9.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.2, 147.4, 141.0, 140.0, 133.0, 116.9, 115.6, 113.2, 32.0. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 7.7 min. ESI MS (m/z): 256 [M + H] $^+$ .

- 10 Anhídrido de 6-bromo *N*-etil isatoico (23).

Reactivos: Anhídrido de 5-bromo isatoico (8.26 mmoles, 2 g); Hidruro sódico (12.5 mmoles, 0.3 g); Yoduro de etilo (12.5 mmoles, 1.9 g). Rendimiento: 1.4 g (63 %), sólido blanco, p.f. =177-178 °C

- 15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 2.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.05 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 157.3, 146.9, 140.0, 139.0, 133.2, 116.6, 115.5, 113.4, 40.3, 12.0. HPLC: Pureza >97%, t.r.= 8.4 min. ESI MS (m/z): 270 [M + H] $^+$ .

- 20 Anhídrido de 6-cloro *N*-metil isatoico (24).

Reactivos: Anhídrido de 5-cloro isatoico (3.97 mmoles, 0.78 g); Hidruro sódico (5.95 mmoles, 0.14 g); Yoduro de metilo (11.4 mmoles, 1.6 g). Rendimiento: 0.5 g (60 %), sólido blanco, p.f. = 203-204 °C

- 25  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 2.5, 8.9$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.3, 146.4, 139.5, 136.2, 129.0, 114.4, 111.9. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 7.3 min.

Anhídrido de 6-cloro *N*-etil isatoico (25).

- 30 Reactivos: Anhídrido de 5-cloro isatoico (2.53 mmoles, 0.5 g); Hidruro sódico (3.8 mmoles, 0.09 g); Yoduro de etilo (3.8 mmoles, 0.6 g). Rendimiento: 0.4 g (70 %), sólido blanco, p.f. =150-151 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.06 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.5, 169.5, 164.1, 157.8, 137.8, 133.3, 126.4, 124.2, 115.1, 114.5, 97.5, 36.4, 13.2. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 8.3 min. ESI MS (m/z): 226 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de 7-cloro *N*-metil isatoico (26).

Reactivos: Anhídrido de 4-cloro isatoico (4.55 mmoles, 0.9 g); Hidruro sódico (5.46 mmoles, 0.9 g); Yoduro de metilo (13.7 mmoles, 1.9 g). Rendimiento: 0.4 g (42 %), sólido amarillo, p.f. =215-216 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 158.6, 147.9, 143.9, 142.3, 131.4, 124.1, 115.4, 111.1, 32.4. HPLC: Pureza >96%, t.r.= 7.3 min. ESI MS (m/z): 212 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de 7-cloro *N*-etil isatoico (27).

Reactivos: Anhídrido de 4-cloro isatoico (4.55 mmoles, 0.9 g); Hidruro sódico (5 mmoles, 0.12 g); Yoduro de etilo (8.3 mmoles, 1.3 g). Rendimiento: 0.65 g (63 %), sólido blanco, p.f. = 156-157 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 4.06 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 158.8, 147.6, 142.8, 142.5, 131.8, 124.1, 114.9, 111.4, 40.2, 12.3. HPLC: Pureza >97%, t.r.= 8.1 min. ESI MS (m/z): 226 [M + H]<sup>+</sup>.

Anhídrido de 7-cloro *N*-bencil isatoico (28).

Reactivos: Anhídrido de 4-cloro isatoico (5 mmoles, 1.0 g); Hidruro sódico (7.83 mmoles, 0.19 g); Bromuro de bencilo (10.1 mmoles, 1.7 g). Rendimiento: 0.9 g (38 %), sólido blanco, p.f. = 207-208 °C.

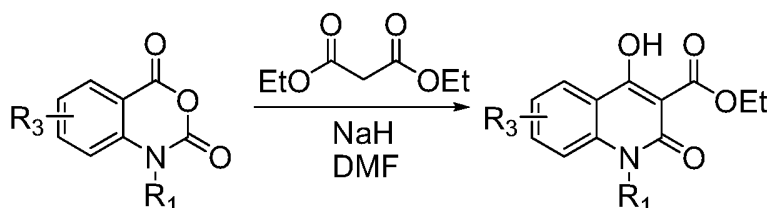
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 5.31 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 158.2, 148.1, 142.5, 141.5, 135.0,

131.2, 128.7, 127.4, 126.6, 123.8, 114.9, 111.3, 47.6. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 9.4 min. ESI MS (m/z): 288 [M + H]<sup>+</sup>.

Procedimiento general de síntesis de los compuestos 29 - 41.

5

El malonato de dietilo se añade gota a gota sobre una disolución de hidruro  
sódico en DMF anhidra (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se  
deja agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la  
reacción se añade sobre un matraz que contiene el derivado de anhídrido  
10 isatoico correspondiente disuelto en DMF anhidra (15 mL) bajo atmósfera de  
Nitrógeno. La mezcla se calienta a 50 °C durante 5 horas. A la mezcla se  
añade diclorometano (30 mL) y agua (50 mL) y una disolución de HCl (1N)  
hasta pH=5. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se vuelve a extraer  
con diclorometano (30 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una  
15 disolución saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato  
magnésico anhidro, se filtra y evapora el disolvente a vacío. El sólido  
resultante se recrystaliza en diclorometano / hexano dando lugar al producto  
final deseado.



R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isoprenilo	<b>Comp 29</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isobutilo	<b>Comp 30</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	<b>Comp 31</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	<b>Comp 32</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = H	<b>Comp 33</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = H	<b>Comp 34</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 35</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 36</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 37</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 38</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Me	<b>Comp 39</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Et	<b>Comp 40</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	<b>Comp 41</b>

Esquema 4.

4-Hidroxi-1-(isoprenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (29).

5 Reactivos: Comp 18 (1.3 mmoles, 0.3 g); Hidruro sódico (1.3 mmoles, 0.065 g); Malonato de dietilo (6.5 mmoles, 1.0 g). Rendimiento: 0.08 g (21 %), sólido blanco, p.f. = 123-124 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 14.2 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 1.6, 7.1, 7.9 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.51 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.9, 171.8, 159.5, 140.9, 135.8, 134.3, 125.9, 121.8, 119.7, 115.2, 114.7, 98.0, 62.5, 40.9, 25.7, 18.5, 14.4. HPLC: Pureza >96%, t.r. = 10.2 min. ESI MS (*m/z*): 302 [M + H]<sup>+</sup>.

15 4-Hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (30).

Reactivos: Comp 19 (1,36 mmoles, 0.3 g); Hidruro sódico (5.75 mmoles, 0.138 g); Malonato de dietilo (6.84 mmoles, 1.1 g). Rendimiento: 0.15 g (38 %), aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.02 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.55, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 1.60, 7.0, 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 0.86, 7.0, 7.9 Hz, 1H), 4.33 (c, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.2, 165.5, 158.9, 140.0, 133.6, 124.6, 121.7, 115.3, 114.5, 101.0, 61.4, 47.5, 26.6, 19.8, 13.9. HPLC: Pureza >95%, t.r. = 10.0 min. ESI MS (m/z): 290 [M + H]<sup>+</sup>.

1-(ciclopropilmetil)-4-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (31).

Reactivos: Comp 20 (1.38 mmoles, 0.3 g); Hidruro sódico (2.91 mmoles, 0.07 g); Malonato de dietilo (6.91 mmoles, 1.1 g).

El producto de reacción (sólido blanco) no se purifica y se utiliza para el siguiente paso de reacción. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 14.2 (s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 1.25, 8.1 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 1.59, 7.27, 7.97 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.44 (c, *J* = 7.12 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.67 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.55-0.38 (m, 4H); HPLC: Pureza >86%, t.r. = 9.7 min. ESI MS (m/z): 288 [M + H]<sup>+</sup>.

1-Bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (32).

Reactivos: Comp 21 (3.4 mmoles, 0.85 g); Hidruro sódico (7.37 mmoles, 0.18 g); Malonato de dietilo (16.8 mmoles, 2.7 g). Rendimiento: 0.1 g (9 %), sólido blanco, p.f. = 117-118 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.29 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 4.45 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.7, 171.0, 158.7, 139.8, 135.4, 133.3, 127.7, 126.2, 125.4, 124.7, 121.0, 113.9, 96.8, 61.4, 44.6, 13.21. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 9.9 min. ESI MS (m/z): 324 [M + H]<sup>+</sup>.

30

6-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (33).

Reactivos: anhídrido 5-bromo isatoico (4.1 mmoles, 1.0 g); Hidruro sódico (8.3 mmoles, 0.2 g); Malonato de dietilo (20.8 mmoles, 3.3 g).

El producto final no se aísla y se utiliza para el siguiente paso de la reacción.

5 6-Cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (34).

Reactivos: anhídrido 5-cloro isatoico (5.0 mmoles, 1.0 g); Hidruro sódico (10.4 mmoles, 0.25 g); Malonato de dietilo (25 mmoles, 4.0 g).

El producto final no se aísla y se utiliza para el siguiente paso de la reacción.

10 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (35).

Reactivos: Comp 22 (2.3 mmoles, 0.6 g); Hidruro sódico (4.8 mmoles, 0.12 g); Malonato de dietilo (11.5 mmoles, 1.8 g). Rendimiento: 0.3 g (40 %), sólido blanco, p.f. = 139-140 °C.

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.14 (s, 1H), 8.28 (d,  $J= 2.4$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J= 2.4, 9.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J= 9.0$  Hz, 1H), 4.50 (c,  $J= 7.1$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.48 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.5, 170.6, 159.3, 140.3, 137.2, 128.2, 116.5, 116.0, 115.0, 98.7, 62.7, 29.4, 14.3. HPLC: Pureza >96%, t.r.= 9.6 min. ESI MS (m/z): 328 [M + H] $^+$ .

20

6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (36).

Reactivos: Comp 23 (1.8 mmoles, 0.5 g); Hidruro sódico (3.7 mmoles, 0.09 g); Malonato de dietilo (4.25 mmoles, 1.5 g). Rendimiento: 0.3 g (48 %), sólido blanco, p.f. = 129-130 °C.

25

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.14 (s, 1H), 8.23 (d,  $J= 2.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J= 2.4, 9.0$  Hz 1H), 7.13 (d,  $J= 9.0$  Hz, 1H), 4.44 (c,  $J= 7.1$  Hz, 2H), 4.20 (c,  $J= 7.1$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J= 0.5, 7.1$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J= 1.5, 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.4, 170.4, 158.7, 139.2, 137.0, 128.7, 116.6, 115.7, 114.6, 98.5, 62.5, 37.4, 14.2, 12.7. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 10.6 min. ESI MS (m/z): 342 [M + H] $^+$ .

30

6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (37).

Reactivos: Comp 24 (3.5 mmoles, 0.8 g); Hidruro sódico (7.1 mmoles, 0.18 g); Malonato de dietilo (18 mmoles, 2.8 g). Rendimiento: 0.3 g (30 %), sólido blanco, p.f. = 138-139 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.44 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.5, 170.6, 159.4, 139.9, 134.4, 127.9, 125.15, 116.1, 115.7, 98.7, 62.6, 29.5, 14.3. HPLC: Pureza >96%, t.r. = 9.4 min. ESI MS (*m/z*): 282 [M + H]<sup>+</sup>.

6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (38).

Reactivos: Comp 25 (3.5 mmoles, 0.8 g); Hidruro sódico (7.4 mmoles, 0.17 g); Malonato de dietilo (17.7 mmoles, 2.8 g). Rendimiento: 0.5 g (48 %), sólido blanco, p.f. = 140-141 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.14 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz 1H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.44 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.4, 169.5, 157.7, 137.8, 133.3, 126.4, 124.2, 115.1, 114.5, 97.5, 61.2, 36.4, 14.3, 13.2. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 9.9 min. ESI MS (*m/z*): 296 [M + H]<sup>+</sup>.

7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (39).

Reactivos: Comp 26 (2.05 mmoles, 0.4 g); Hidruro sódico (4.16 mmoles, 0.1 g); Malonato de dietilo (10.2 mmoles, 1.65 g). Rendimiento: 0.28 g (49 %), sólido blanco, p.f. = 153-154 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.95 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 4.32 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 168.9, 164.6, 159.2, 141.7, 138.9, 126.7, 122.5, 115.1, 113.7, 102.3,



61.8, 49.1, 29.4, 14.4. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 5.1 min. ESI MS (m/z): 282 [M + H]<sup>+</sup>.

7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (40).

5 Reactivos: Comp 27 (2.6 mmoles, 0.6 g); Hidruro sódico (4.6 mmoles, 0.11 g); Malonato de dietilo (11.5 mmoles, 1.85 g). Rendimiento: 0.46 g (62 %), sólido amarillo, p.f. = 141-142 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.00 (s, 1H), 8.03 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*= 1.9, 8.6 Hz, 1H), 4.32 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.19 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H);  
10 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.0, 164.8, 158.6, 140.7, 139.0, 127.0, 122.3, 114.6, 113.9, 102.0, 61.8, 37.1, 14.4, 13.0. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 9.9 min. ESI MS (m/z): 296 [M + H]<sup>+</sup>.

15 1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (41).

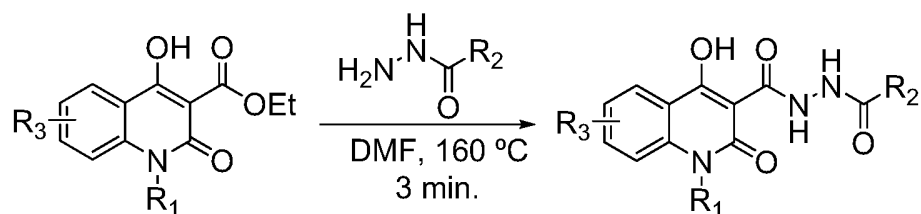
Reactivos: Comp 28 (1.9 mmoles, 0.5 g); Hidruro sódico (3.96 mmoles, 0.09 g); Malonato de dietilo (9.6 mmoles, 1.55 g). Rendimiento: 0.9 g (94 %), sólido blanco, p.f. = 172-173 °C.

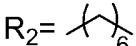
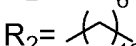
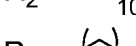
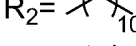
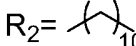
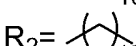
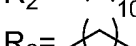

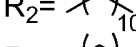
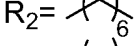
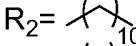
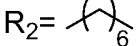
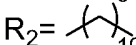
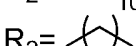
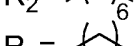
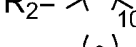
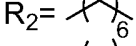
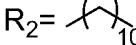
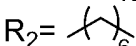
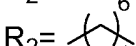

20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, *J*= 1.3, 8.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.34 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 168.5, 164.8, 158.9, 140.6, 138.7, 136.5, 128.7, 127.1, 126.6, 126.4, 122.3, 114.9, 113.8, 101.6, 61.5,  
25 44.5, 13.9. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 10.8 min. ESI MS (m/z): 358 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Procedimiento general de síntesis de los compuestos 42-62.

30 Se añade en un matraz el derivado de carboxilato de etilo correspondiente (compuestos 29-41), junto con la hidrazida correspondiente en DMF (0.3 mL). La mezcla se calienta a 160 °C durante 3 min. La reacción se deja

enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añade MeOH (5 mL) formándose un precipitado que se filtra y purifica con lavados de MeOH.



R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isoprenilo	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 42</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isoprenilo	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 43</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> = isobutilo	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 44</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 45</b>
R <sub>3</sub> = H	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> -Ph	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 46</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 47</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = H	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 48</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 49</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 50</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 51</b>
R <sub>3</sub> = 6-Br	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 52</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 53</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 54</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 55</b>
R <sub>3</sub> = 6-Cl	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 56</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 57</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Me	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 58</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 59</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = Et	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 60</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 61</b>
R <sub>3</sub> = 7-Cl	R <sub>1</sub> = CH <sub>2</sub> -Ph	R <sub>2</sub> = 	<b>Comp 62</b>

4-Hidroxi-1-isoprenil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (42).

Reactivos: Comp 29 (0.66 mmoles, 0.2 g); octanoil hidrazina (0.73 mmoles, 0.12 g). Rendimiento: 0.125 g (22 %), sólido blanco, p.f. =114-115 °C.

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 15.37 (s, 1H), 12.38 (d,  $J= 5.3$  Hz, 1H), 8.67-8.55 (m, 1H), 8.06 (d,  $J= 7.9$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J= 7.9$  Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.1-5.02 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 2.26 (t,  $J= 7.5$  Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.7-1.52 (m, 5H), 1.38-1.1 (m, 8H), 0.79 (t,  $J= 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.1, 169.6, 166.9, 161.7, 139.7, 136.5, 134.09, 10  
125.1, 122.4, 119.1, 115.8, 114.9, 96.4, 40.9, 34.4, 31.8, 29.3, 29.1, 25.7, 26.6, 22.7, 18.5, 14.2. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 13.7 min. ESI MS (m/z): 414  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Análisis Elemental ( $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 66.81 %; H 7.51 %; N 10.16%. Hallado: C 66,73%; H 7,74%; N 10,25%.

15 N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isoprenil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (43).

Reactivos: Comp 29 (0.66 mmoles, 0.2 g); dodecanoil hidrazina (0.73 mmoles, 0.16 g). Rendimiento: 0.125 g (40 %), sólido blanco, p.f. = 107-108 °C.

20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.28 (s, 1H), 11.97 (d,  $J= 3.9$  Hz, 1H), 10.77 (d,  $J= 3.9$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J= 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J= 9.18, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J= 8.6$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J= 8.6$  Hz, 1H), 5.51-5.05 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 2.23 (t,  $J= 7.3$  Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.6-1.40 (m, 2H), 1.35-1.1 (m, 16H), 0.84 (t,  $J= 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75  
25 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.7, 169.6, 167.3, 160.9, 139.0, 135.8, 134.7, 124.7, 122.7, 119.2, 115.5, 114.9, 95.7, 32.9, 31.3, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 25.3, 24.9, 22.1, 18.2, 13.9. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 4.9 min. ESI MS (m/z): 470  $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ . Análisis Elemental ( $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 69.35 %; H 7.98 %; N 8.99%. Hallado: C 69,48%; H 8,01%; N 8,86%.

N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (44).

Reactivos: Comp 30 (0.52 mmoles, 0.15 g); dodecanoil hidrazina (0.78 mmoles, 0.17 g). Rendimiento: 0.05 g (21 %), sólido blanco, p.f. = 112-113 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.32 (s, 1H), 12.05 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 10.79 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.9-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.30-2.05 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 16H), 0.95-0.80 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.6, 169.4, 167.0, 161.5, 139.4, 134.5, 124.6, 122.6, 115.9, 114.9, 95.5, 47.85, 31.3, 29.0, 28.9, 28.7, 28.6, 28.5, 26.7, 24.9, 22.0, 19.8, 13.9. HPLC: Pureza >97%, t.r.= 6.6 min. ESI MS (m/z): 458 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 68.24 %; H 8.59 %; N 9.18%. Hallado: C 68,33%; H 8,71%; N 9,44%.

15

1-(ciclopropilmetil)-N'-dodecanoil-4-hidroxi -2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (45).

Reactivos: Comp 31 (0.45 mmoles, 0.13 g); dodecanoil hidrazina (0.68 mmoles, 0.15 g). Rendimiento: 0.09 g (49 %), sólido blanco, p.f. = 121-122 °C.

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.30 (s, 1H), 12.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 10.76 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.8-7.6 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.6-1.42 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 16H), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.52-0.42 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.7, 169.5, 167.0, 161.3, 139.3, 134.6, 124.6, 122.7, 115.8, 114.9, 95.6, 45.2, 32.9, 31.3, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 25.0, 22.1, 13.9, 9.8, 3.7. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 15.8 min. ESI MS (m/z): 456 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 68.54 %; H 8.19 %; N 9.22%. Hallado: C 68,50%; H 8,28%; N 9,04%.

25

1-Bencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (46).

30

Reactivos: Comp 32 (0.12 mmoles, 0.04 g); dodecanoil hidrazina (0.15 mmoles, 0.033 g). Rendimiento: 0.045 g (75 %), sólido blanco, p.f. = 150-151 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 15.63 (s, 1H), 12.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.25-8.08 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 7H), 5.46 (s, 2H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 16H), 0.9-0.75 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.5, 168.2, 165.8, 161.1, 138.7, 134.9, 133.2, 127.9, 126.4, 125.4, 121.6, 114.9, 114.2, 95.1, 44.9, 33.4, 30.9, 28.6, 28.4, 28.3, 28.2, 24.4, 21.7, 13.1. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 9.6 min. ESI MS (*m/z*): 493 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 70.85 %; H 7.59 %; N 8.55%. Hallado: C 71,02%; H 7,70%; N 8,68%.

6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (47).

Reactivos: Comp 33 (0.25 mmoles, 0.07 g); dodecanoil hidrazina (0.27 mmoles, 0.06 g). Rendimiento: 0.103 g (85 %), sólido blanco, p.f. = 286-287 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.20 (s, 1H), 12.17 (sa, 1H), 11.9 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 10.76 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.2 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.2 (s, 16H), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.4, 169.4, 167.0, 161.5, 137.6, 136.0, 134.9, 132.3, 126.0, 125.4, 117.9, 113.8, 32.6, 30.7, 28.4, 28.3, 28.2, 28.1, 28.0, 24.4, 21.4, 13.2. EI MS (*m/z*): 481. Análisis Elemental (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 55.0 %; H 6.29 %; N 8.75%. Hallado: C 54,98%; H 6,57%; N 8,90%.

6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (48).

Reactivos: Comp 34 (0.14 mmoles, 0.037 g); dodecanoil hidrazina (0.15 mmoles, 0.034 g). Rendimiento: 0.045 g (73 %), sólido blanco, p.f. = 285-286 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.22 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 11.9 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 10.75 (sa, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.46, 8.8 Hz,

1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.2 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.2 (s, 16H), 0.85 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H);

6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (49).

5

Reactivos: Comp 35 (0.46 mmoles, 0.15 g); octanoil hidrazina (0.5 mmoles, 0.08 g). Rendimiento: 0.13 g (64 %), sólido blanco, p.f. = 185-186 °C.

10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.30 (s, 1H), 11.94 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 10.8 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.6-1.42 (m, 2H), 1.27 (s, 8H), 0.86 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 169.4, 169.3, 166.8, 160.8, 138.7, 136.4, 126.0, 117.7, 116.2, 114.5, 96.3, 32.7, 30.8, 29.2, 28.2, 27.9, 24.6, 21.6, 13.5. HPLC: Pureza >98%, t.r. = 9.8 min. ESI MS (m/z): 440 [M + H] $^+$ . Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 52.0 %; H 5.52 %; N 9.59%. Hallado: C 52,06%; H 5,50%; N 9,77%.

15

6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (50).

20

Reactivos: Comp 35 (0.36 mmoles, 0.12 g); dodecanoil hidrazina (0.4 mmoles, 0.08 g). Rendimiento: 0.1 g (55 %), sólido blanco, p.f. = 160-161 °C.

25

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.23 (s, 1H), 11.85 (sa,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 10.5 (sa,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 9.1$ , 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H), 1.27 (s, 16H), 0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.4, 167.8, 161.8, 139.7, 137.4, 127.0, 118.6, 117.3, 115.4, 97.2, 32.6, 30.7, 28.9, 28.5, 28.4, 28.2, 28.0, 24.4, 21.5, 13.2. HPLC: Pureza >98%, t.r. = 14.3 min. ESI MS (m/z): 494 [M + H] $^+$ . Análisis Elemental (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 55.8%; H 6.52%; N 8.50%. Hallado: C 55,94%; H 6,80%; N 8,61%.

30

6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (51).

Reactivos: Comp 36 (0.36 mmoles, 0.12 g); octanoil hidrazina (0.4 mmoles, 0.06 g). Rendimiento: 0.13 g (80 %), sólido blanco, p.f. = 171-172 °C.

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.24 (s, 1H), 11.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 10.6 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.3 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 11H), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.4, 166.7, 160.4, 137.8, 136.7, 126.3,  
10 117.5, 116.6, 114.4, 96.2, 36.9, 32.8, 30.9, 28.3, 28.1, 24.7, 21.7, 13.6, 12.4. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 13.5 min. ESI MS (m/z): 452 [M + H]<sup>+</sup>.

6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (52).

15 Reactivos: Comp 36 (0.36 mmoles, 0.12 g); dodecanoil hidrazina (0.4 mmoles, 0.08 g). Rendimiento: 0.15 g (80 %), sólido blanco, p.f. = 146-147 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.28 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.3  
20 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H), 1.26 (s, 19H), 0.85 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.3, 166.7, 160.3, 137.6, 136.4, 126.2, 117.2, 116.5, 114.2, 96.0, 36.7, 32.6, 30.8, 28.5, 28.4, 28.2, 28.1, 28.0, 24.4, 21.5, 13.2, 12.1. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 6.2 min. ESI MS (m/z): 510 [M + 2H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  
25 Calculado: C 56.7 %; H 6.74 %; N 8.26%. Hallado: C 56,75%; H 7,01%; N 8,43%.

6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (53).

30 Reactivos: Comp 37 (0.36 mmoles, 0.1 g); octanoil hidrazina (0.39 mmoles, 0.062 g). Rendimiento: 0.12 g (86 %), sólido blanco, p.f. = 187-188 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.33 (s, 1H), 11.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 10.8 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.6-1.45 (m, 2H), 1.26 (s, 16H), 0.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.4, 166.8, 161.1, 160.8, 138.4, 133.7, 126.9, 122.9, 117.5, 115.9, 96.2, 32.7, 30.8, 29.2, 28.2, 28.0, 24.6, 21.6, 13.5. HPLC: Pureza >97%, t.r. = 12.3 min. ESI MS (m/z): 394 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 57.9 %; H 6.14 %; N 10.67%. Hallado: C 58,10%; H 6,27%; N 10,95%.

10

6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (54).

Reactivos: Comp 37 (0.36 mmoles, 0.10 g); dodecanoil hidrazina (0.39 mmoles, 0.08 g). Rendimiento: 0.143 g (90 %), sólido blanco, p.f. = 156.5-157.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.33 (s, 1H), 11.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 10.8 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.6-1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 16H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.6, 169.4, 166.8, 160.8, 138.4, 133.7, 126.9, 122.9, 117.5, 115.8, 96.2, 32.9, 29.2, 28.6, 28.5, 28.3, 28.3, 28.2, 24.6, 21.7, 13.5. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 13.9 min. ESI MS (m/z): 450 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 61.39 %; H 7.17 %; N 9.34%. Hallado: C 61,46%; H 7,44%; N 9,60%.

25

6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (55).

Reactivos: Comp 38 (0.68 mmoles, 0.2 g); octanoil hidrazina (0.74 mmoles, 0.119 g). Rendimiento: 0.19 g (70 %), sólido blanco, p.f. = 160-161 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.33 (s, 1H), 11.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 10.8 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.3 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.3 Hz,

30



2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 11H), 0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 166.6, 161.3, 138.2, 134.8, 127.7, 124.2, 118.2, 117.0, 97.1, 39.8, 37.8, 33.6, 31.7, 29.2, 28.9, 25.6, 22.6, 14.5, 13.3. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 13.1 min. ESI MS (m/z): 408 [M + H] $^+$ .

5 Análisis Elemental ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 58.89 %; H 6.42 %; N 10.30%. Hallado: C 59,11%; H 6,38%; N 10,50%.

6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (56).

10 Reactivos: Comp 36 (0.68 mmoles, 0.2 g); dodecanoil hidrazina (0.75 mmoles, 0.16 g). Rendimiento: 0.234 g (74 %), sólido blanco, p.f. = 149-150 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.3 (s, 1H), 11.9 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 10.8 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.3 (c,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.35-1.17 (m, 19H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 169.2, 166.6, 160.3, 137.2, 133.6, 126.6, 123.1, 117.0, 116.0, 96.1, 36.8, 32.6, 30.8, 28.5, 28.5, 28.4, 28.2, 28.1, 28.0, 24.5, 21.5, 13.2, 12.1. HPLC: Pureza >98%, t.r.= 14.9 min. ESI MS (m/z): 464 [M + H] $^+$ . Análisis Elemental ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ) Calculado: C 62.12 %; H 7.39 %; N 9.06%. Hallado: C 61,94%; H 7,61%; N 9,18%.

7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (57).

25 Reactivos: Comp 39 (0.36 mmoles, 0.1 g); octanoil hidrazina (0.39 mmoles, 0.063 g). Rendimiento: 0.07 g (50 %), sólido blanco, p.f. = 164-165 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.31 (s, 1H), 11.89 (sa, 1H), 10.5 (sa, 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, , 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.6-1.42 (m, 2H), 1.29 (s, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.1, 169.5, 167.0, 161.1, 140.6, 139.2, 126.0, 122.6, 115.0, 113.5, 95.7, 32.7, 30.8, 29.2, 29.1, 28.2, 28.0, 24.6, 21.7, 13.5. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 7.5 min. ESI MS

(m/z): 394 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 57.94 %; H 6.14 %; N 10.67%. Hallado: C 57,85%; H 6,42%; N 10,88%.

5 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (58).

Reactivos: Comp 39 (0.36 mmoles, 0.10 g); dodecanoil hidrazina (0.39 mmoles, 0.08 g). Rendimiento: 0.105 g (65 %), sólido blanco, p.f. = 165-166 °C.

10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.30 (s, 1H), 11.89 (sa, 1H), 10.8 (sa, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6, Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 16H), 0.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.0, 169.4, 166.9, 161.0, 140.6, 139.1, 126.0, 122.6, 114.9, 113.5, 113.4, 32.7, 30.9, 29.2, 29.1, 28.6, 28.5, 28.3, 28.3, 28.2, 24.6, 21.7, 13.5. HPLC: Pureza  
15 >98%, t.r.= 13.8 min. ESI MS (m/z): 450 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 61.39 %; H 7.17 %; N 9.34%. Hallado: C 61,12%; H 7,19%; N 9,61%.

20 7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (59).

Reactivos: Comp 40 (0.5 mmoles, 0.15 g); octanoil hidrazina (0.55 mmoles, 0.09 g). Rendimiento: 0.06 g (29 %), sólido blanco, p.f. = 161-162 ° C.

25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.31 (s, 1H), 11.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 10.8 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.3 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.35-1.12 (m, 11H), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.0, 169.4, 166.9, 160.7, 139.5, 139.3, 126.3, 122.6, 114.6, 113.7, 95.6, 36.9, 32.7, 30.8, 28.2, 28.0, 24.6, 21.6, 13.5, 12.3. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 8.2 min. ESI MS (m/z): 408 [M + H]<sup>+</sup>.  
30 Análisis Elemental (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 58.9 %; H 6.42 %; N 10.30%. Hallado: C 59,13%; H 6,70%; N 10,58%.

7-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (60).

Reactivos: Comp 40 (0.5 mmoles, 0.15 g); dodecanoil hidrazina (0.56 mmoles, 0.124 g). Rendimiento: 0.221 g (95 %), sólido blanco, p.f. = 138-139 °C.

5

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.17 (s, 1H), 11.91 (sa, 1H), 10.8 (sa, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.3 (c,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.37-1.10 (m, 19H), 0.84 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 169.9, 169.3, 166.7, 160.6, 139.4, 139.2, 126.2, 122.4, 114.3, 113.7, 95.5, 36.7, 32.6, 30.8, 28.5, 28.4, 28.3, 28.2, 24.5, 21.6, 13.3, 12.1. HPLC: Pureza >98%, t.r. = 14.7 min. ESI MS (m/z): 464 [M + H] $^+$ . Análisis Elemental (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 62.1 %; H 7.39 %; N 9.06%. Hallado: C 62,33%; H 7,57%; N 9,24%.

10

15

1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (61).

Reactivos: Comp 41 (0.5 mmoles, 0.20 g); octanoil hidrazina (0.62 mmoles, 0.100 g). Rendimiento: 0.196 g (74 %), sólido blanco, p.f. = 182-183 °C.

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 16.51 (s, 1H), 11.86 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 10.8 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.6 (s, 2H), 2.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 8H), 0.86 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.7, 169.6, 166.9, 161.5, 140.1, 139.3, 136.1, 128.7, 127.3, 126.7, 126.4, 123.2, 115.5, 114.1, 95.8, 44.8, 32.9, 31.2, 28.5, 28.4, 24.9, 22.1, 13.9. HPLC: Pureza >98%, t.r. = 2.4 min. ESI MS (m/z): 470 [M + H] $^+$ . Análisis Elemental (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 63.89 %; H 6.01 %; N 8.94%. Hallado: C 63,47%; H 6,30%; N 9,08%.

25

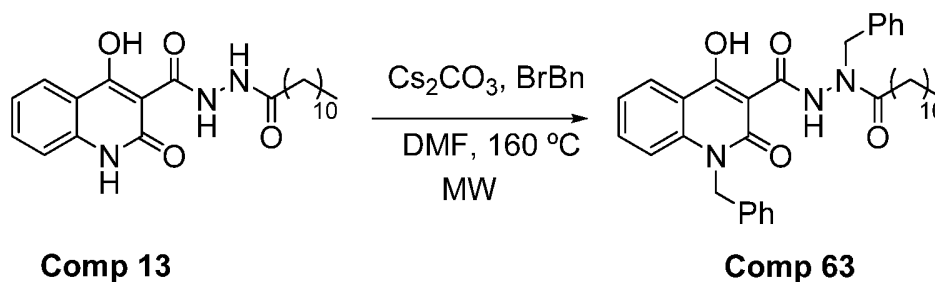
30

1-Bencil-7-cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (62).

Reactivos: Comp 41 (0.56 mmoles, 0.20 g); dodecanoil hidrazina (0.62 mmoles, 0.133 g). Rendimiento: 0.25 g (85%), sólido blanco, p.f. = 167-168 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 16.49 (s, 1H), 11.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 10.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.6 (s, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 16H), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 170.7, 169.5, 166.9, 161.5, 140.1, 139.3, 136.1, 128.7, 127.2, 126.6, 126.4, 123.2, 115.5, 114.1, 95.8, 44.8, 32.9, 31.3, 29.0, 28.9, 28.7, 28.7, 28.5, 24.9, 22.1, 13.9. HPLC: Pureza >99%, t.r. = 5.1 min. ESI MS (*m/z*): 526 [M + H]<sup>+</sup>. Análisis Elemental (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) Calculado: C 66.21 %; H 6.90 %; N 7.99%. Hallado: C 66,21%; H 7,06%; N 8,12%.

15 Síntesis de N',1-dibencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (Comp 63)



Esquema 6

20

Se calienta en microondas durante 1 h a 160 °C, una mezcla que contiene bromuro de bencilo (1.88 mmoles, 0.32g), carbonato de cesio (1.88 mmol, 0.363 g) y el Compuesto 13 (1.24 mmol, 0.5 g) en DMF (2 mL).

A la mezcla se añade diclorometano (25 mL) y agua (25 mL). Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (25 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se

25

filtra y evapora el disolvente a vacío. El sólido resultante se purifica mediante placa preparativa de gel de sílice utilizando como eluyentes Acetato de etilo:hexano (1:20). Se obtiene un sólido blanco 11 mg (2 %).

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 15.94 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.58-7.30 (m, 11H), 5.5 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.43-1.2 (m, 16H), 0.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 173.9, 171.5, 170.6, 161.5, 139.4, 136.4, 136.3, 134.9, 128.7, 128.5,  
10 128.2, 127.4, 127.2, 126.5, 114.9, 96.0, 50.45, 44.8, 31.5, 31.3, 29.0, 28.9, 28.7, 28.5, 24.2, 22.1, 14.0. HPLC: Pureza >99%, t.r.= 14.6 min. ESI MS (m/z): 582 [M + H] $^+$ .

#### Medida de la inhibición de GSK-3 $\beta$

15 Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron utilizando la metodología del método luminométrico de kinasa-glo $^{\text{®}}$ . La enzima humana recombinante GSK3 (n $^{\text{o}}$  catálogo 14-306) se adquirió de Upstate (Dundee, UK). El polipéptido pefosforilado se sintetizó por American Peptide Inc (Sunnyvale, CA). El kit de quinasa luminiscente (n $^{\text{o}}$  catálogo V6711) se obtuvo de  
20 Promega. El ATP y otros reactivos se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)

Los ensayos fueron realizados en buffer utilizando placas de 96 pocillos. 10  $\mu\text{l}$  del compuesto a ensayar (disuelto en DMSO a una concentración de 1  
25 mM, y a su vez disuelto en buffer hasta la concentración necesaria para el experimento) y 10  $\mu\text{l}$  (20 ng) de la enzima se añaden a cada pocillo seguidos de 20  $\mu\text{l}$  de buffer que contiene 25  $\mu\text{M}$  del sustrato y 1  $\mu\text{M}$  de ATP. La concentración final de DMSO en el experimento no excedió el 1%. Tras una incubación de media hora a 30 $^{\text{o}}$ C se para la reacción enzimática con 40  $\mu\text{l}$   
30 del reactivo de kinasa-glo $^{\text{®}}$ . La luminiscencia se mide tras diez minutos usando un POLARstar Optima *multimode reader*. La actividad es proporcional a la diferencia entre el ATP total y el consumido. Las

actividades de inhibición se calcularon en función de la actividad máxima, medida en ausencia de inhibidor.

5 Tabla 1. Concentración inhibitoria 50 (CI<sub>50</sub>) de algunos de los compuestos de fórmula (I)

<b>Compuesto</b>	<b>CI<sub>50</sub>GSK-3β (μM)</b>
3	8,67±0,40
4	7,35±0,23
6	2,85±0,36
13	4,47±0,29
14	9,00±0,30
15	3,12±0,03
17	5,81±0,76
42	7,11±0,25
43	7,78±0,15
45	5,25±0,58
46	5,51±0,27
47	3,54±0,18
48	3,81±0,12
49	6,28±0,33
50	4,28±0,50
51	7,34±0,20
52	2,01±0,18
53	8,48±0,30
54	5,95±0,49
55	9,42±0,23
56	3,18±0,28
57	6,66±0,29
58	4,03±0,19
59	4,83±0,23
60	2,48±0,26

61	5,96±0,17
62	5,99±0,22
63	6,84±0,51

### Estudios cinéticos en la inhibición de GSK-3 $\beta$

Con el fin de determinar el modo de unión de estos compuestos se han llevado a cabo diferentes estudios cinéticos variando tanto los tiempos de reacción, como la concentración de ATP y la concentración de sustrato. Así, cuando se lleva a cabo el estudio cinético a diferentes tiempos de incubación del enzima con el inhibidor 6 y a dos concentraciones diferentes de inhibidor, se observa que el % de inhibición enzimática no varía por lo que se puede concluir que es un inhibidor reversible.

Tabla 2. Estudio de la inhibición de GSK-3 $\beta$  por el compuesto 6 en función del tiempo.

Tiempo de pre-incubación E+I (min)	[Comp. 6] 10 $\mu$ M		[Comp. 6] 5 $\mu$ M	
	% inhibición	desviación	% inhibición	desviación
0	61,400072	3,68932987	27,4181566	0,94012209
5	63,0369001	5,63307429	30,3138744	4,02663481
10	62,2631193	1,73621051	30,1825742	1,13957388

15

Los estudios cinéticos variando la concentración de ATP desde 1 a 50  $\mu$ M y la del inhibidor 6 de 5 a 10  $\mu$ M se realizaron utilizando el ADP-Glo™ Kinase Assay. La representación de dobles recíprocos (Figura 1) muestra cómo el corte con el eje vertical (1/V) aumenta cuando la concentración del compuesto 6 aumenta (de 5 a 10  $\mu$ M), mientras que el corte con el eje horizontal (1/[ATP]) no cambia. Esto significa que, mientras la actividad máxima del enzima (Vmax) disminuye en presencia del inhibidor, la

20

constante de Michaelis–Menten ( $K_m$ ) permanece invariante. Estos resultados son compatibles con el hecho de que 6 actúe como un inhibidor de GSK-3 $\beta$  no competitivo con ATP, ya que un aumento en la concentración de ATP (de 1 a 50  $\mu$ M) no interfiere con la inhibición enzimática.

5

Por otra parte, también se ha estudiado la dependencia de la actividad de GSK-3 $\beta$  en presencia de estos inhibidores en función de la concentración del sustrato, el péptido GS-2, utilizado en los ensayos. En estos estudios cinéticos se ha variado la concentración de GS-2 desde 15,5 a 100  $\mu$ M manteniendo la concentración de ATP constante a 1  $\mu$ M. La representación de dobles recíprocos (Figura 2) muestra de nuevo cómo el corte con el eje vertical ( $1/V$ ) aumenta cuando la concentración del compuesto 6 aumenta (de 5 a 10  $\mu$ M), mientras que el corte con el eje horizontal ( $1/[GS-2]$ ) no cambia. Esto significa que, mientras la actividad máxima del enzima ( $V_{max}$ ) disminuye en presencia del inhibidor, la constante de Michaelis–Menten ( $K_m$ ) permanece invariante. Estos resultados son compatibles con el hecho de que el compuesto 6 actúe como un inhibidor de GSK-3  $\beta$  no competitivo con sustrato, ya que un aumento en la concentración de GS-2 (de 15,5 a 100  $\mu$ M) no interfiere con la inhibición enzimática.

20

Todos los estudios enzimáticos, tanto de niveles de actividad, como cinéticos aquí descritos, son compatibles con una modulación alostérica por parte de estos inhibidores sobre el enzima GSK-3 $\beta$ .

#### 25 Determinación de la actividad antiinflamatoria en modelos celulares.

Se utiliza un cultivo en monocapa de Células RAW 264,7 creciendo en placas de 96 pocillos. Las células se tratan durante 1h con los compuestos evaluados. A continuación se estimula la actividad inflamatoria con 0,4  $\mu$ g/ml de LPS durante 24 h. Pasado este tiempo se valora la producción de nitritos por el método Griess. Brevemente, 50  $\mu$ l de sobrenadante se transfiere a placas de 96 pocillos y se añaden 50  $\mu$ l de reactivo Griess. La mezcla se

30

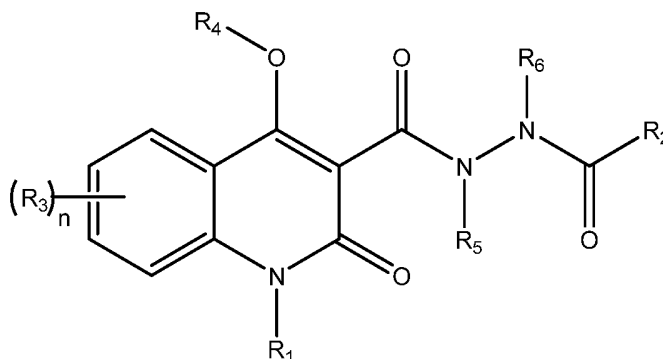


incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente y la absorbancia a 520 nm se mide en un lector de microplacas.

5 Con el fin de determinar la capacidad de reducir la activación de la inflamación de los inhibidores alostéricos de GSK-3 $\beta$  en cultivos celulares, se ha evaluado el compuesto 6 a diversas concentraciones (1,25, 2,5, 5 y 10  $\mu$ M), encontrando un efecto en la disminución de la liberación de nitritos dependiente de dosis.

## REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,

donde  $R_1$  se selecciona entre H, un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido o un grupo alquenoilo  $C_2-C_5$  opcionalmente sustituido,  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_5-C_{15}$  opcionalmente sustituido,  $R_3$  se selecciona entre H, halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido o un grupo -(O)-alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido, n es un valor entre 1 y 4,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando  $R_1$  es etilo o H y  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son H,  $R_2$  no puede ser heptilo,

15

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

20

2.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son H.

3.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde  $R_1$  es H.

25

- 4.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde  $R_1$  se selecciona de entre metilo opcionalmente sustituido, etilo o isobutilo.
- 5 5.- Uso de un compuesto según la reivindicación 4 donde  $R_1$  es metilo sustituido por ciclopropilo o fenilo.
- 6.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde  $R_1$  es alquenilo  $C_4$ .
- 10 7.- Uso de un compuesto según la reivindicación 6 donde  $R_1$  es isoprenilo.
- 8.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$ .
- 15 9.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_{11}$ .
- 20 10.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde  $R_3$  es Br, Cl o F.
- 11.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde n es 1.
- 25 12.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R_3$  es H.
- 30 13.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo:

- 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 5 ▪ N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 10 ▪ 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 4-Hidroxi-1-(isoprenil)-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 15 ▪ N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-(isoprenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 1-(Ciclopropilmetil)-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbohidrazida
- 20 ▪ 1-Bencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 25 ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 30 ▪ 6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida

- 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 5    ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carbohidrazida
  - 6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 10    ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 15    ▪ 7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 20    ▪ 1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 1-Bencil-7-cloro-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 25    ▪ N',1-Dibencil-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 14.- Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente grupo:
- N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 30    ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida

- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 5    ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 10    ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida

15.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde la  
15 enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad  
20 de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal o enfermedades neuromusculares.

16.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde la  
25 enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis o esclerosis múltiple.

17.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde el cáncer se  
selecciona entre glioblastoma, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de  
mama, de próstata o de colon.

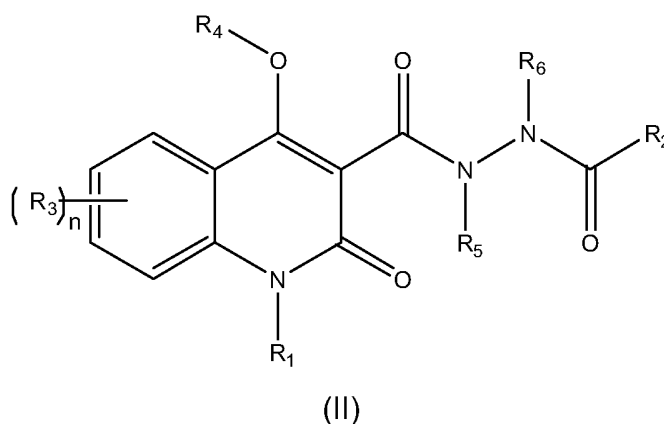
30

18.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde la diabetes es diabetes tipo II insulino no dependiente.

19.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde en el proceso regenerativo está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio.

5

20.- Compuesto de fórmula (II)



(II)

10 o sus sales, solvatos o estereoisómeros,  
 donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido o un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>3</sub> es un halógeno, n es un valor entre 1 y 4, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido.

15

21.- Compuesto según la reivindicación 20 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son H.

22.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, donde R<sub>1</sub> es H.

20

23.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21 donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre metilo opcionalmente sustituido, etilo o isobutilo.

24.- Compuesto según la reivindicación 23 donde R<sub>1</sub> es metilo sustituido por ciclopropilo o fenilo.

25

- 25.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21 donde  $R_1$  es un alqueno  $C_5$ .
- 5 26.- Compuesto según la reivindicación 25 donde  $R_1$  es isoprenilo.
- 27.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 donde  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_{11}$ .
- 10 28.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 donde  $R_2$  es un grupo alquilo  $C_7$ .
- 29.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28 donde  $R_3$  se selecciona entre bromo, cloro o flúor.
- 15 30.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde  $n$  es 1.
- 31.- Compuesto según la reivindicación 20, donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:
- 20
- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
  - 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 25
- 4-Hidroxi-1-(isoprenil)-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-(isoprenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
  - N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 30
- 1-(Ciclopropilmetil)-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbohidrazida



- 1-Bencil-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 5 ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 10 ▪ 6-Bromo-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 15 ▪ 6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 20 ▪ 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-4-hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 25 ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-1-etil-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 30 ▪ 1-Bencil-7-cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida

- 1-Bencil-7-cloro-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N',1-Dibencil-N'dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida

5

32.- Compuesto según la reivindicación 20 que se selecciona del siguiente grupo:

- N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 10 ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Bromo-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 15 ▪ 6-Bromo-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 6-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 20 ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida

25 33.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 32 para la fabricación de un medicamento.

34.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 32.

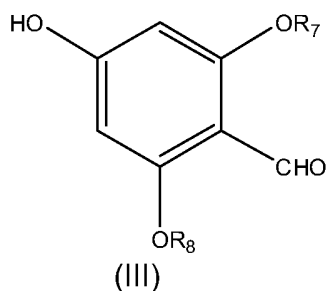
30

35.- Composición según la reivindicación 34 que además comprende otro principio activo.

36.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 20 que comprende las siguientes etapas:

1) Reacción de una resina con un compuesto de fórmula (III)

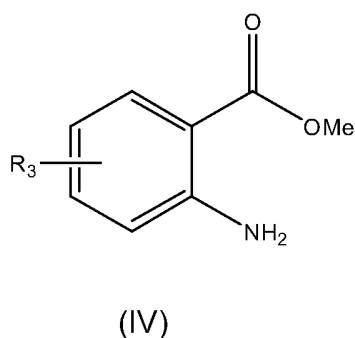
5



donde  $R_7$  y  $R_8$  son grupos alquilo  $C_1$ - $C_5$  iguales o diferentes.

2) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un producto de fórmula (IV):

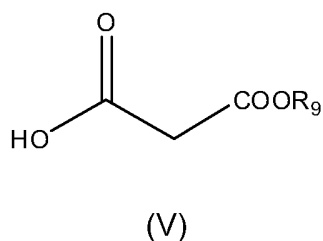
10



donde  $R_3$  se define como en la reivindicación 20.

3) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (V):

15

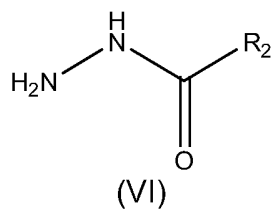


donde  $R_9$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_5$

4) Ciclación del producto obtenido en la etapa anterior.

5) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (VI):

59



donde R<sub>2</sub> se define como en la reivindicación 20.

37.- Procedimiento según la reivindicación 36 donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son metilo.

5

38.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 36 ó 37 donde R<sub>9</sub> es etilo.

10

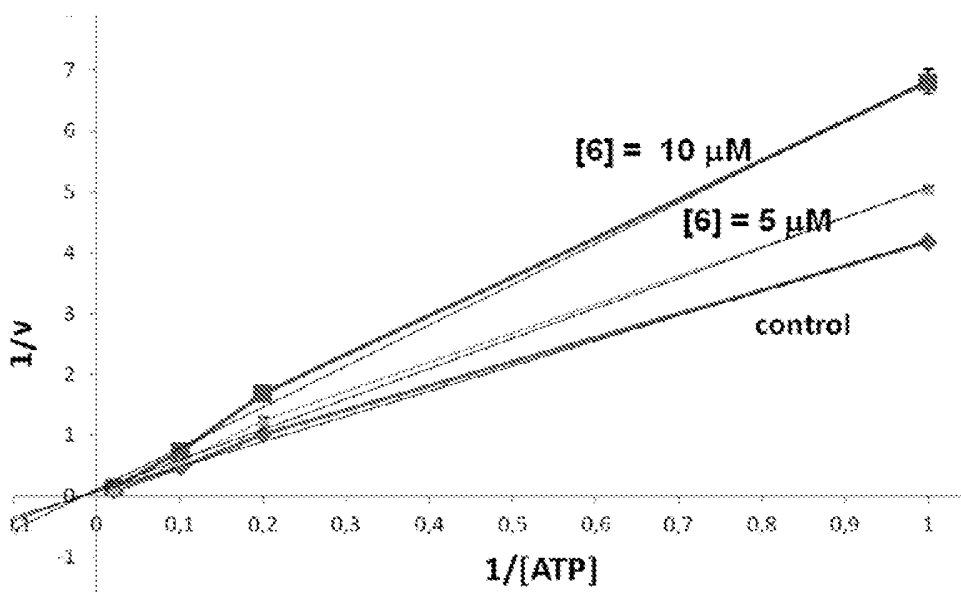


FIG. 1

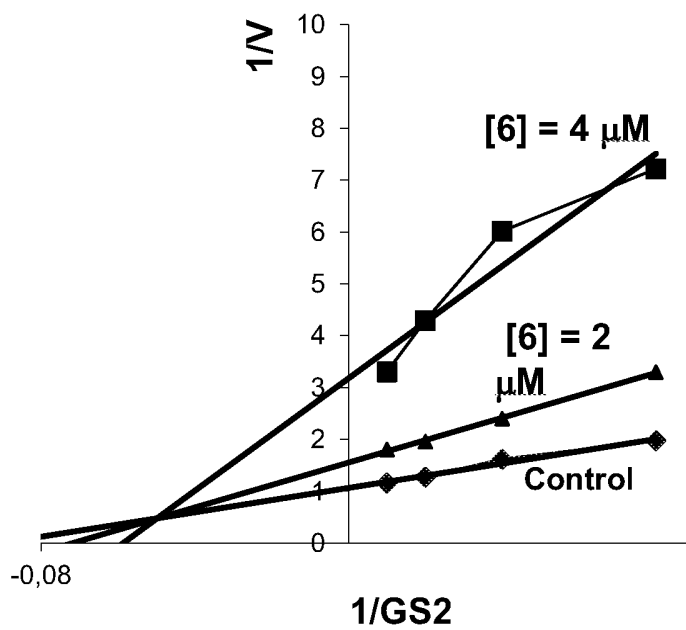


FIG. 2

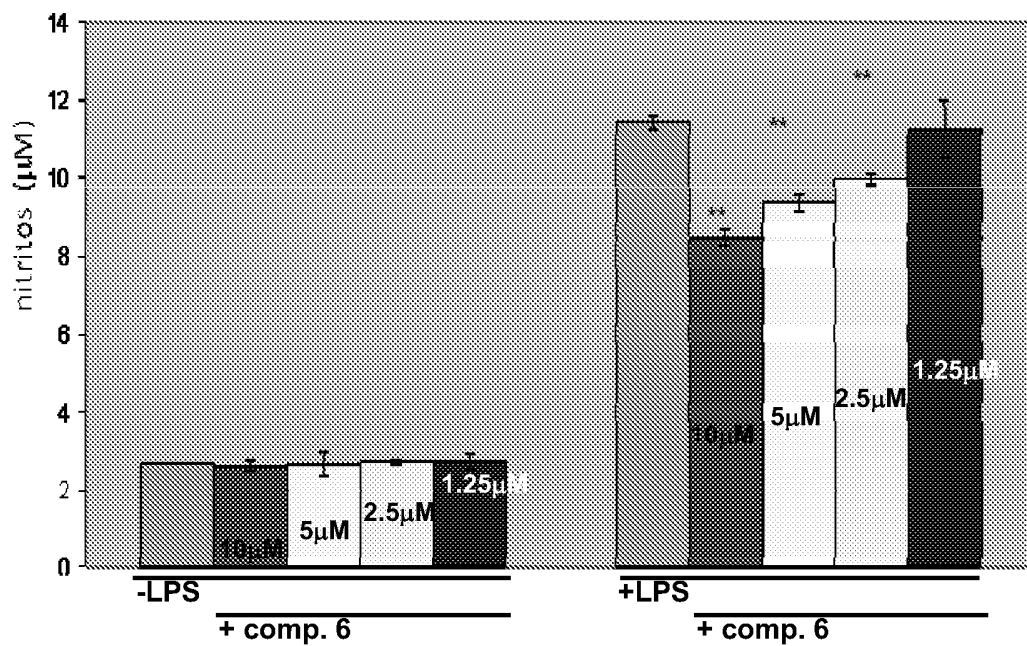


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070672

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/435 (2006.01)

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, BIOSIS, NPLI, EMBASE, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LU, J. ET AL.: "In vitro and in vivo activities of a new lead compound 12906 against micobacterium tuberculosis". Pharmacology, 2010, vol. 85, pages 365-371, ISSN 0031-7012, table 1, compuesto 12906, page 366, column, lines 13-29.	1-38
A	DENG, J. ET AL.: "Discovery of novel anticancer compounds based on a quinoxaline idrazine pharmacophore". Chem. Med. Chem. 2008, vol. 3, pages 1677-1686, ISSN 1860-7179, page 11683, compuesto 25,	1-38
A	US 20090325948 A1 (HURLEY ET AL) 31.12.2009, fórmula X	1-38

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  
12/12/2012

Date of mailing of the international search report  
(23/01/2013)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer  
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/ES2012/070672

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	VALLE, P. ET AL.: "Exploring the binding sites of glycogen synthase kinase 3. Identification and characterization of allosteric modulation cavities" Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 3 November, vol. 54, pages 8461-8470, figura 8 compuesto VP0.7, abstract	1, 2, 4, 9, 12, 13, 14, 15,
X		32,33



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2012/070672

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2009325948 A	31.12.2009	WO2008014307 A CA2659605 A AU2007276804 A MX2009000943 A KR20090046872 A EP2059305 A EP20070813332 CN101495186 A JP2009544732 A	31.01.2008 31.01.2008 31.01.2008 04.02.2009 11.05.2009 20.05.2009 25.07.2007 29.07.2009 17.12.2009
-----			

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070672

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD  
A61K31/435 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, BIOSIS, NPLI, EMBASE, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	LU, J. ET AL.: "In vitro and in vivo activities of a new lead compound 12906 against micobacterium tuberculosis". Pharmacology, 2010, vol. 85, páginas 365-371, ISSN 0031-7012, tabla 1, compuesto 12906, página 366, columna 1, líneas 13-29.	1-38
A	DENG, J. ET AL.: "Discovery of novel anticancer compounds based on a quinoxaline idrazine pharmacophore". Chem. Med. Chem. 2008, vol. 3, páginas 1677-1686, ISSN 1860-7179, página 11683, compuesto 25,	1-38
A	US 20090325948 A1 (HURLEY ET AL) 31.12.2009, fórmula X	1-38

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&amp;" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
12/12/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.  
**23 de enero de 2013 (23/01/2013)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono 91 3498563

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ES2012/070672

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P,X	PALOMO, V. ET AL.: "Exploring the binding sites of glycogen synthase kinase 3. Identification and characterization of allosteric modulation cavities" Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 3 noviembre, vol. 54, páginas 8461-8470, figura 8, compuesto VP0.7, resumen	1, 2, 4, 9, 12, 13, 14, 15
X		32,33

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2012/070672

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2009325948 A	31.12.2009	WO2008014307 A	31.01.2008
		CA2659605 A	31.01.2008
		AU2007276804 A	31.01.2008
		MX2009000943 A	04.02.2009
		KR20090046872 A	11.05.2009
		EP2059305 A	20.05.2009
		EP20070813332	25.07.2007
		CN101495186 A	29.07.2009
		JP2009544732 A	17.12.2009
-----			