



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 453**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850343 .4**  
96 Fecha de presentación : **19.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1833830**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Derivado de quinolina, su utilización, su preparación y medicamentos que contienen a éste.**

30 Prioridad: **22.12.2004 DE 10 2004 063 223**  
**07.01.2005 US 641733 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.03.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.03.2010**

73 Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Schwede, Wolfgang;**  
**Jaroch, Stefan;**  
**Bader, Benjamin;**  
**Hillig, Roman;**  
**Ter Laak, Antonius y**  
**Zopf, Dieter**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 334 453 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de quinolina, su utilización, su preparación y medicamentos que contienen a éste.

5 El invento se refiere a determinados derivados de quinolina, a su preparación y a su utilización como agente inhibidor de proteína cinasas, en particular de receptores de Eph (erythropoetin-producing hepatoma amplified sequence = secuencia amplificada del hepatoma productor de eritropoyetina) con el fin de realizar el tratamiento de diferentes enfermedades.

10 Las tirosina cinasas en proteínas catalizan la fosforilación de determinados radicales de tirosina específicos en diferentes proteínas. Tales reacciones de fosforilación tienen una cierta importancia en un gran número de procesos celulares, que están implicados en la regulación del crecimiento y en la diferenciación de células. Las tirosina cinasas en proteínas se subdividen en tirosina cinasas en receptores y en no receptores. La familia de las tirosina cinasas en receptores (RTKs) se compone de 58 cinasas (Manning G. y colaboradores **2002**, *Science* 298, 1912-1934). Las  
15 RTKs poseen un dominio extracelular de fijación a ligandos, un dominio transmembranal y un dominio intracelular, que por regla general contiene la actividad de las tirosina cinasas. Las RTKs median en la transmisión de señales de estimuladores extracelulares, tales como p.ej. factores de crecimiento. La fijación a ligandos conduce a la dimerización de las RTKs y a la autofosforilación recíproca de sus dominios intracelulares. Dependiendo del tipo de células se reclutan de esta manera unas específicas proteínas intracelulares de fijación (entre otras, unas tirosina cinasas en no receptores) a través de las cuales se efectúa una elaboración de las señales en la célula (Schlessinger J. **2000**, *Cell*  
20 103, 211-225). Entre éstas se cuentan unas familias de receptores de factores de crecimiento, tales como el EGF (de epidermal growth factor = factor de crecimiento epidérmico), VEGF (de vascular endothelial growth factor = factor de crecimiento endotelial vascular), FGF (de fibroblast growth factor = factor de crecimiento de fibroblastos), PDGF (de platelet derived growth factor = factor de crecimiento derivado de plaquetas) y NGF (de nerve growth factor = factor de crecimiento nervioso), así como los receptores de insulina y la gran familia de los receptores de efrinas, y otros.

La familia más grande dentro de las RTKs la constituyen los receptores de efrinas (de Eph). Ellos se subdividen, de un modo correspondiente a su afinidad secuencial y a su especificidad para ligandos, en el conjunto de los receptores  
30 de EphA (9 miembros) y de los receptores de EphB (6 miembros) (Kullander K. y Klein R. 2002, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 475-486; Cheng N. y colaboradores, **2002**, *Cyt. and growth factor Rev.* 13, 75-85). Los receptores de Eph son activados por ligandos de las familias de efrinaA o respectivamente efrinaB, situados en membranas. Las efrinaA's están ancladas en la membrana celular a través de glicolípidos (GPI) mientras que las efrinaB's poseen una región transmembranal y un dominio extracelular. La interacción entre las efrinas y los receptores de Eph conduce a una  
35 transmisión bidireccional de señales en las células que expresan efrinas y en las células portadoras de receptores de Eph. Las efrinas y los receptores de Eph tienen una cierta importancia en un gran número de procesos morfogenéticos en el desarrollo embrionario y en el organismo adulto. Ellas están implicadas en la formación de modelos embrionarios, en el desarrollo del sistema vascular sanguíneo (Gerety S. S. y colaboradores **1999**, *Mol. Cell* 4, 403-414) y en el establecimiento de conexiones neuronales (Flanagan, J. G. y Vanderhaeghen, P., **1998**, *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 306-354). En un organismo adulto, ellas participan en el proceso de neovascularización, p.ej. en la génesis de tumores y en la endometriosis, así como en la morfogénesis del epitelio intestinal (Batlle E. y colaboradores **2002**, *Cell* 111:251-63). En el plano celular, ellas median en la migración, en la adhesión y en uniones celulares yuxtacinas. Una expresión  
40 aumentada de receptores de Eph, tales como p.ej. los de EphB2 y EphB4 se observó también en diferentes tejidos tumorales, tales como p.ej. tumores de mama y de intestinos (Nakamoto M. y Bergemann A. D. **2002**, *Mic. Res. Tech.* 59, 58-67). Unos ratones Knock-out (modificados genéticamente) de EphB2, EphB3 y EphB4 muestran defectos en el caso de la formación del sistema vascular sanguíneo. La letalidad embrionaria de los ratones -/- EphB4 en el estadio embrionario d14, muestra la importancia especial de la EphB4 en este proceso (Gerety S.S. y colaboradores **1999**,  
45 *Mol. Cell* 4, 403-414). Una modulación de estos receptores, p.ej. mediante la inhibición de su actividad de cinasas, conduce por ejemplo a que sea reprimido el crecimiento de los tumores y/o la formación de metástasis de tumores o bien por un efecto antitumoral directo o mediante un efecto antiangiogénico indirecto.

Las tirosina cinasas en no receptores se presentan intracelularmente en una forma soluble y participan en la elaboración de señales extracelulares (p.ej. de factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos, moléculas de adhesión) dentro de la célula. Entre ellas se cuentan, entre otras, las familias de las cinasas de src (sarcoma), de las cinasas Tec  
55 (tyrosine kinase expressed = expresadas en cinasas de tirosina en carcinomas hepatocelulares), de las cinasas de Abl (Abelson) y de las cinasas Brk (breast tumor kinase = cinasas de tumores de mama) así como la cinasa de adhesión focal (FAK).

Una actividad modificada de estas tirosina cinasas en proteínas puede conducir a los más diferentes trastornos fisiológicos en el organismo humano, y de esta manera puede causar p.ej. enfermedades inflamatorias, neurológicas y oncológicas.

En el documento de solicitud de patente internacional WO 01/19828 A se divulgan los más diversos agentes inhibidores de cinasas.

65 En el documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2004116388 A se divulgan unos compuestos de triazina, que inhiben a las tirosina cinasas en receptores.

## ES 2 334 453 T3

En el documento WO 03/089434 A se divulgan unos imidazo[1,2a]pirazin-8-il-aminas, y en el documento WO04/00820 A se divulgan diferentes compuestos monocíclicos aromáticos, que inhiben a las tirosina cinasas de receptores.

5 El documento de solicitud de patente alemana DE 24 27 409 A1 describe unas 9-(amino sustituido) imidazo-[4,5f]-quinolinas como eficaces agentes antihelmínticos.

En el documento de solicitud de patente europea EP 0 187 705 A2 se describen unas imidazo[4,5f]-quinolinas que tienen un efecto inmunomodulador en el caso de enfermedades infecciosas. En el documento de patente de los EE.UU. 10 US 4.716.168 se describen también unas imidazo[4,5f]-quinolinas con un efecto inmunomodulador. Asimismo el documento US 5.506.235 A describe unas imidazo[4,5f]-quinolinas con un efecto inmunoestimulador.

Ferlin M. G., y colaboradores 2000, *Bioorganic & Med. Chem* 8(6), 1415-1422 divulga unas pirrolo-quinolinas con propiedades inhibitoras del crecimiento celular.

15 En el documento WO 04/006846A se divulgan diferentes derivados de quinazolina, que inhiben a las tirosina cinasas en receptores. Sin embargo, entre los agentes inhibidores de tirosina cinasas en receptores no se describe ningún agente inhibidor de receptores de Eph.

20 Una misión del presente invento es poner a disposición unos compuestos que inhiban a las tirosina cinasas en receptores, en particular en los receptores de Eph.

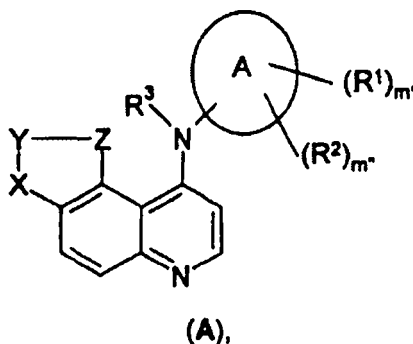
El problema planteado por esta misión se resuelve mediante unos derivados de quinolina con la fórmula general A de acuerdo con la reivindicación 1, mediante las utilidades del derivado de quinolina de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 15, un procedimiento para la preparación del derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 16 así como un medicamento que contiene el derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 17. Unas ventajosas formas de realización se indican en las reivindicaciones subordinadas.

El presente invento se refiere a un derivado de quinolina con la fórmula A.

30

Un derivado de quinolina con la fórmula general A:

35



realizándose que

50 A se selecciona entre el conjunto que comprende arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, que están presentes una vez o múltiples veces, se seleccionan independientemente unos de otros entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, fenileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-PO<sub>3</sub>(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CSR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>COOR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>C(NH)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CSR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)(NH)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>5</sup> y -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup>, realizándose que los radicales alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y/o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, fenilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo y/o -OR<sup>5</sup>, pudiendo el entramado de carbonos del cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y

## ES 2 334 453 T3

del alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> contener una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y/o grupos C=O y/o uno o varios dobles enlaces, y/o formando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> opcionalmente unos con otros un puente a base de 3-10 unidades de metileno, siendo reemplazadas hasta dos unidades de metileno opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>,

5

X, Y, Z iguales o diferentes, e independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto que comprende -CR<sup>3</sup>=, -CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-, -C(O)-, -N=, -S-, -O-, -NR<sup>3</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)- y -S(O)NH- y entre X, Y y Z se encuentran unos enlaces simples o dobles,

10

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcanofilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

15

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> iguales o diferentes, e independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, realizándose que los radicales alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y/o heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> están sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup> y/o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con halógeno, hidroxilo, ciano, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup> y/o fenilo; y/o formando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> opcionalmente uno con otro un puente a base de 3-10 unidades de metileno, pudiendo hasta dos unidades de metileno estar reemplazadas opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>;

20

25

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> iguales o diferentes e independientemente uno de otro, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, estando los radicales alquilo, arilo y heteroarilo sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con halógeno y/o alcoxi, o formando R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> opcionalmente uno con otro un puente a base de 3-10 unidades de metileno, pudiendo hasta dos unidades de metileno estar reemplazadas opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>;

30

m', m'' = independientemente uno de otro 0 - 4,

n = 1 - 6

35

p = 0 - 6, así como

sus N-óxidos, solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales.

40

Si X, Y, Z, independientemente unos de otros, significan uno, dos o tres N, es válida la condición de que

1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z no es N-CH-N, CH-N-N o N-N-N, y
2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

45

Se encontró que los compuestos conformes al invento pueden inhibir a tirosina cinasas en receptores, en particular en receptores de Eph.

50

La agrupación parcial CH-N-N y N-N-N mencionada en la condición 1. en el párrafo mencionado en último término, se describió en el documento US 5.506.235 A que arriba se ha mencionado. Las sustancias con esta agrupación parcial tienen, de acuerdo con ese documento US 5.506.235 A, un efecto inmunoestimulador. La agrupación parcial N-CH-N mencionada en el párrafo últimamente mencionado dentro de la condición 1. se describe en los documentos DE 24 27 409 A1, EP 0 187 705 A2 o US 4 716 168. Las sustancias con esta agrupación parcial tienen, de acuerdo con el documento DE 24 27 409 A1, un efecto antihelmíntico, y de acuerdo con los documentos EP 0 187 705 A2 y US 4 716 168, un efecto inmunomodulador. Unos compuestos con propiedades inhibitorias del crecimiento celular, que caen dentro de los criterios de la condición 2. en el párrafo últimamente mencionado, se describen en Ferlin M. G., y colaboradores **2000**, *Bioorganic & Med. Chem* 8(6), 1415-1422. En todos los documentos que se ha descrito en este párrafo no se divulga sin embargo ningún efecto inhibidor de receptores de Eph.

55

60

Como alquilo hay que entender en cada caso un radical alquilo lineal o ramificado, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec. butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

65

Como alcoxi hay que entender en cada caso un radical alcoxi lineal o ramificado tal como por ejemplo metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec. butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi o deciloxi.

## ES 2 334 453 T3

Los sustituyentes alqueno son en cada caso lineales o ramificados, pensándose por ejemplo en los siguientes radicales: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-ilo y alilo.

5 Como alquino hay que entender en cada caso un radical alquino lineal o ramificado, que contiene de dos a seis, de manera preferida de dos a cuatro átomos de C. Por ejemplo son apropiados los siguientes radicales: etino, propin-1-ilo, propin-3-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-4-ilo, but-2-in-1-ilo y but-1-in-3-ilo.

10 Como cicloalquilo, que puede contener uno o varios átomos tales como azufre, nitrógeno u oxígeno, se han de mencionar p.ej. oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, dioxano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano y quinuclidino.

15 Como cicloalquilo hay que entender anillos de alquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero también anillos bicíclicos o anillos tricíclicos, tales como por ejemplo adamantano. Los anillos de cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces. Los cicloalquilos de acuerdo con este invento contienen unos números de átomos de carbono  $C_3$ - $C_{12}$ , se prefieren los cicloalquilos con unos números de átomos de carbono  $C_3$ - $C_{10}$ , y son especialmente preferidos los cicloalquilo con unos números de átomos de carbono  $C_3$ - $C_6$ .

20 Un radical arilo tiene en cada caso 6 - 12 átomos de carbono. El radical puede ser mono- o bicíclico, por ejemplo naftilo, bifenilo y en particular fenilo.

25 El radical heteroarilo comprende un sistema anular aromático que contiene en cada caso 5 - 18 átomos de anillo, de manera preferida de 5 a 10 átomos de anillo y de manera especialmente preferida de 5 a 7 átomos de anillo, y que en lugar del carbono contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados entre el conjunto formado por oxígeno, nitrógeno o azufre. El radical puede ser mono-, bi- o tricíclico y adicionalmente puede estar en cada caso condensado con benzo. Se piensa sin embargo solamente en las combinaciones que son convenientes desde el punto de vista de un experto en la especialidad, en particular en lo que se refiere a la tensión en los anillos.

30 Los anillos de heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces. A modo de ejemplo se han de mencionar: 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, oxepinilo, azocinilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazino, quinazolinilo, quinoxalino, naftiridino, pteridino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, xanteno, etc.

35 Como halógeno ha de entenderse en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo.

40 Un heterocicloalquilo de  $C_3$ - $C_{12}$  representa un anillo de alquilo que comprende 3 - 12 átomos de carbono, de manera preferida representa un anillo de alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y de manera especialmente preferida representa un anillo de alquilo que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que está interrumpido por al menos de los siguientes átomos: nitrógeno, oxígeno y/o azufre, en el anillo, y que eventualmente puede estar interrumpido en el anillo por uno o varios grupos  $-(CO)-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$  iguales o diferentes, y que eventualmente contiene en el anillo uno o varios dobles enlaces. Sin embargo se piensa solamente en las combinaciones que son convenientes desde el punto de vista de un experto en la especialidad. En lo que se refiere a la tensión en los anillos, los heterocicloalquilos de  $C_3$ - $C_{12}$ , de acuerdo con este invento, son monocíclicos, pero también bicíclicos o tricíclicos. Como heterociclos monocíclicos se han de mencionar p.ej.: oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, dioxano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, quinuclidino, etc.

50 Tal como se utiliza en esta solicitud, el término " $C_1$ - $C_{10}$ ", por ejemplo en conexión con la definición de "alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$ ", designa a un grupo alquilo con un número finito de 1 a 10 átomos de carbono, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Además, la definición de " $C_1$ - $C_{10}$ " se interpreta de tal manera que está contenido en la definición cualquier intervalo parcial posible, tal como por ejemplo  $C_1$ - $C_{10}$ ,  $C_2$ - $C_9$ ,  $C_3$ - $C_8$ ,  $C_4$ - $C_7$ ,  $C_5$ - $C_6$ ,  $C_1$ - $C_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ ,  $C_1$ - $C_5$ ,  $C_1$ - $C_6$ ,  $C_1$ - $C_7$ ,  $C_1$ - $C_8$ ,  $C_1$ - $C_9$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ , de manera preferida  $C_1$ - $C_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ ,  $C_1$ - $C_5$ ,  $C_1$ - $C_6$ ; de manera más preferida  $C_1$ - $C_4$ .

60 Análogamente a esto, el término " $C_2$ - $C_{10}$ ", en conexión con la definición de "alqueno de  $C_2$ - $C_{10}$ " y "alquino de  $C_2$ - $C_{10}$ " designa a un grupo alqueno o a un grupo alquino con un número finito de 2 a 10 átomos de carbono, es decir 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. La definición de " $C_2$ - $C_{10}$ " se interpreta de tal manera que está contenido en la definición cualquier intervalo parcial posible, tal como por ejemplo  $C_2$ - $C_{10}$ ,  $C_3$ - $C_9$ ,  $C_4$ - $C_8$ ,  $C_5$ - $C_7$ ,  $C_2$ - $C_3$ ,  $C_2$ - $C_4$ ,  $C_2$ - $C_5$ ,  $C_2$ - $C_6$ ,  $C_2$ - $C_7$ ,  $C_2$ - $C_8$ ,  $C_2$ - $C_9$ , de manera preferida  $C_2$ - $C_4$ .

65 Además, el término " $C_1$ - $C_6$ ", por ejemplo en conexión con la definición de "alcoxi de  $C_1$ - $C_6$ ", designa a un grupo alcoxi con un número finito de 1 a 6 átomos de carbono, es decir 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. La definición de " $C_1$ - $C_6$ " se interpreta de tal modo que está contenida conjuntamente en la definición cualquier intervalo parcial posible, tal como por ejemplo  $C_1$ - $C_6$ ,  $C_2$ - $C_5$ ,  $C_3$ - $C_4$ ,  $C_1$ - $C_2$ ,  $C_1$ - $C_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ ,  $C_1$ - $C_5$ ,  $C_1$ - $C_6$ ; de manera preferida  $C_1$ - $C_4$ .

## ES 2 334 453 T3

Todos los datos de intervalos de la solicitud, que aquí no se exponen explícitamente, se definen de una manera análoga a los intervalos arriba mencionados a modo de ejemplo "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", "C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" y "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

Como isómeros han de entenderse unos compuestos químicos con la misma fórmula empírica pero con diferente estructura química. Por lo general, se establece diferencia entre isómeros de constitución y estereoisómeros. Los isómeros de constitución poseen la misma fórmula empírica, pero se diferencian en el modo de unión de sus átomos o grupos de átomos. Entre ellos se cuentan isómeros funcionales, isómeros de posición, tautómeros o isómeros de valencia. Los estereoisómeros tienen fundamentalmente la misma estructura (constitución) y por consiguiente también la misma fórmula empírica, pero se diferencian por la disposición en el espacio de los átomos. Por lo general, se establece diferencia entre isómeros de configuración e isómeros de conformación. Los isómeros de configuración son unos estereoisómeros, que se pueden transformar unos en otros solamente mediante rotura de enlaces. Entre ellos se cuentan enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros E/Z (cis/trans). Los enantiómeros son unos estereoisómeros, que se comportan unos respecto de otros como una imagen y su imagen reflejada y no tienen ningún plano de simetría. Todos los estereoisómeros, que no son ningún enantiómero, se designan como diastereoisómeros. Un caso especial lo constituyen los isómeros E/Z (cis/trans) junto a dobles enlaces. Los isómeros de conformación son unos estereoisómeros, que se pueden transformar unos en otros mediante la rotación de enlaces simples. Para la delimitación de los tipos de isomerías unos con respecto a otros véanse también las reglas IUPAC sección E (Pure Appl. Chem. **45**, 11-30, 1976).

Los derivados de quinolina con la fórmula general A, conformes al invento contienen también las formas tautómeras posibles y comprenden los isómeros E ó Z, o, en el caso de que esté presente un centro quiral, también los racematos y los enantiómeros. Por este concepto han de entenderse también los isómeros de dobles enlaces.

Los derivados de quinolina conformes al invento se pueden presentar también en forma de solvatos, en particular de hidratos, conteniendo los compuestos conformes al invento, por consiguiente, unos disolventes polares, en particular agua, como elemento estructural del retículo cristalino de los compuestos conformes al invento. La proporción del disolvente polar, en particular agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o también no estequiométrica. En el caso de solvatos e hidratos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., solvatos o hidratos.

El concepto de N-óxidos significa que por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la fórmula general A, conformes al invento, puede estar oxidado.

Si está contenida una función de carácter ácido, como sales son apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de bases orgánicas e inorgánicas, tales como por ejemplo las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos bien solubles así como sales de N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, amino-propanodiol, de la base de Sovak y de 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Si está contenida una función de carácter básico, son apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico y ácido tartárico, entre otros.

Los grupos funcionales pueden eventualmente estar protegidos mediante grupos protectores durante la secuencia de reacciones. Tales grupos protectores pueden ser, entre otros, ésteres, amidas, cetales/acetales, grupos nitro, carbamatos, alquil-éteres, alil-éteres, bencil-éteres o silil-éteres. Como parte componente de silil-éteres, pueden presentarse, entre otros, unos compuestos tales como p.ej. trimetil-sililo (TMS), terc.-butil-dimetil-sililo (TBDMS), terc.-butil-difenil-sililo (TBDPS), trietil-sililo (TES), etc. Su preparación se describe en la parte experimental.

Son preferidos unos derivados de quinolina con la fórmula general A antes mencionada, con la condición de que cuando X, Y, Z, independientemente unos de otros, significan uno, dos o tres N,

1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z no es N-N-CH, N-CH-N, CH-N-N o N-N-N y
2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

Son preferidos unos derivados de quinolina con la fórmula general A antes mencionada, en los cuales:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y se presentan una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)(NH)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup> y -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup>, y

m', m'' = independientemente uno de otro, son 0 - 3.

De manera preferida, R<sup>3</sup> en la fórmula general A es hidrógeno.

## ES 2 334 453 T3

De manera preferida, A en la fórmula general A es fenilo.

5 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general A en los que el anillo A es fenilo y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y están presentes una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxi-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH-C(O)-NH-arilo, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO-NH-, -COOR<sup>5</sup> y de manera preferida -COOR<sup>N</sup>, representando R<sup>N</sup> H, alquilo, alqueno, cicloalquilo o arilo, -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup> y -CONH<sub>2</sub>, m', m'' = independientemente uno de otro, 0 - 3.

10 Son muy especialmente preferidos en este contexto unos compuestos en los cuales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y están presentes una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-, HOCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CONH-, -NH-C(O)-NH-fenilo, -COOH y -CONH<sub>2</sub>.

15 Se prefieren además unos derivados de quinolina con la fórmula general A en los cuales X, Y y Z, independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto, que comprende -CR<sup>4</sup>=, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(O)-, -N=, -S-, -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)- y -S(O)NH-, no presentándose N, S u O múltiples veces en el anillo. En este caso, de manera preferida A es fenilo y m' y m'' son = 0-2.

20 Se prefieren además unos compuestos de la fórmula general A en los cuales X, Y y Z representan -S(O)<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -CH=, -C(CH<sub>3</sub>)= y/o -CH<sub>2</sub>-.

25 El esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z en el derivado de quinolina con la fórmula general A se selecciona de manera muy especialmente preferida entre el conjunto que comprende -S-CH=CH-, -S-C(alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=N- y de manera preferida -S-C(alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)=N y de manera todavía más preferida -S-C(CH<sub>3</sub>)=N-, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH=CH-S-.

Son sumamente preferidos los siguientes compuestos:

- 30 1) 4-metil-3-(tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-fenol
- 2) 4-metil-3-(2-metil-tiazolo[4,5-f]quinolin-9-ilamino)-fenol
- 35 3) 4-metil-3-(tieno[2,3-f]quinolin-9-il-amino)fenol
- 4) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metil-fenol
- 5) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenol
- 40 6) 4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-3-metil-fenol
- 7) 2-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenol
- 45 8) 4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenol
- 9) [3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)fenil]-metanol
- 10) ácido 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno-[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-benzoico
- 50 11) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-benzamida
- 12) (3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-(3-metoxifenil)amina
- 55 13) N-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenil]-acetamida
- 14) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-5-metoxi-fenol
- 60 15) 5-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-2-metil-fenol
- 16) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-2-metil-fenol
- 17) 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-5-metil-fenol
- 65 18) 4-cloro 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno-[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-5-metil-fenol
- 19) 2-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metoxi-fenol

## ES 2 334 453 T3

- 20) (3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina
- 21) [3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metoxi-fenil]-metanol
- 5 22) 1-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenil]-3-fenil-urea
- 23) 1-[4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenil]-3-fenil-urea
- 10 24) (3,5-dimetoxi-fenil)-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-il)-amina
- 25) (3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina
- 26) N<sup>3</sup>-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-4-metil-fenil-1,3-diamina
- 15 27) 1-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metil-fenil]-3-fenil-urea.

Los derivados de quinolina con la fórmula general A, conformes al invento, inhiben a receptores de tirosina cinasas, en particular cinasas de Eph, por lo cual también su efecto, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades, en las cuales tienen una importancia la angiogénesis, la angiogénesis en el sistema linfático o la vasculogénesis, se utilizan en los casos de enfermedades de los vasos sanguíneos, de enfermedades que son provocadas por una hiperproliferación de células corporales o de enfermedades neurodegenerativas crónicas o agudas. Los presentes derivados de quinolina con la fórmula general A se pueden utilizar por consiguiente como medicamentos.

Los tratamientos se llevan a cabo de manera preferida un ser humano, pero también en especies de animales mamíferos tales como p.ej. un perro y un gato.

Las enfermedades angiogénicas y/o vasculogénicas pueden ser tratadas inhibiendo el crecimiento de los vasos sanguíneos (agentes antiangiogénicos) o favoreciendo este crecimiento (agentes proangiogénicos). Las utilizaciones antiangiogénicas se efectúan p.ej. en el caso de la angiogénesis de tumores, en el de la endometriosis, en el caso de retinopatías condicionadas por diabetes u otras, o en el caso de una degeneración debida a la edad de las máculas. Las utilizaciones proangiogénicas se efectúan p.ej. en el caso de un infarto cardíaco o de enfermedades neurodegenerativas agudas por isquemias del cerebro o neurotraumas.

Como enfermedades de los vasos sanguíneos han de entenderse estenosis, arteriosclerosis, reestenosis o enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumática.

Como enfermedades hiperproliferativas han de entenderse tumores sólidos, tumores no sólidos o una hiperproliferación celular no cancerígena en la piel, habiendo de entenderse como tumores sólidos, entre otros, los tumores de mama, de colon, de riñones, de pulmones y/o del cerebro. Como tumores no sólidos han de entenderse, entre otras, las leucemias y como una hiperproliferación celular no cancerígena en la piel, entre otras, psoriasis, eccemas, escleroderma o hipertrofia benigna de la próstata.

Como enfermedades neurodegenerativas crónicas han de entenderse, entre otras, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, la demencia inducida por SIDA o la enfermedad de Alzheimer.

Para la utilización, los derivados de quinolina con la fórmula general A se pueden utilizar asimismo para finalidades de diagnóstico *in vitro* o *in vivo* o bien para la identificación de receptores en tejidos mediante una autorradiografía y/o una PET.

En particular, las sustancias deben estar también marcadas radiológicamente para finalidades de diagnóstico.

Para la utilización de los derivados de quinolina conformes al invento como medicamentos, éstos se llevan a la forma de una formulación farmacéutica, que junto a la sustancia activa, contiene unos materiales de soporte o vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que son apropiados para la aplicación por vía oral o parenteral, tales como, por ejemplo, agua, una gelatina, goma arábiga, lactosa, un almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, poli(alquilenglicoles), etc. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en una forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien en una forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. Eventualmente, ellas contienen, además de esto, sustancias auxiliares, tales como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes; sales para modificar la presión osmótica o tampones.

Estas formulaciones farmacéuticas son asimismo un objeto del presente invento.

Para la administración por vía parenteral son apropiadas en particular soluciones o suspensiones para inyectar, en particular soluciones acuosas de los compuestos activos en un aceite de ricino poli(hidroxi-etoxilado).

Como sistemas de soporte o vehículo se pueden utilizar también sustancias auxiliares activas interfacialmente, tales como sales de los ácidos biliares o fosfolípidos animales o vegetales, pero también mezclas de ellas/os así como liposomas o sus componentes.

5 Para la administración por vía oral se adecuan en particular tabletas, grageas o cápsulas con talco y/o soportes o aglutinantes carbonados, tales como por ejemplo lactosa, y almidón de maíz o de patata. La administración puede efectuarse también en una forma líquida, tal como por ejemplo como un zumo, al que eventualmente se le ha añadido una sustancia edulcorante.

10 Las aplicaciones por las vías enteral, parenteral y oral son asimismo objeto del presente invento.

La dosificación de las sustancias activas puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se ha de tratar, y factores similares. La dosis diaria es de 0,5-1.000 mg, pudiendo administrarse la dosis como dosis individual que se ha de administrar en una sola vez o subdividida dos o más dosis diarias.

Son asimismo objeto del presente invento unos medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades arriba expuestas, que contienen por lo menos un derivado de quinolina con la fórmula general A, pudiendo contener los medicamentos eventualmente apropiadas sustancias de formulación y de soporte o vehículo.

Siempre y cuando que no se describa la preparación de los compuestos de partida, éstos son conocidos para un experto en la especialidad o se pueden preparar de una manera análoga a la de compuestos conocidos o a la de procedimientos aquí descritos. Asimismo es posible llevar a cabo todas las reacciones descritas en reactores en paralelo o mediante técnicas de trabajo combinatorias.

Las mezclas de isómeros se pueden separar de acuerdo con métodos usuales, tales como por ejemplo una cristalización, una cromatografía o una formación de sales, en los enantiómeros o respectivamente isómeros E/Z.

La preparación de las sales se efectúa de un modo usual, reuniendo una solución del compuesto con la fórmula general A con la cantidad equivalente o con un exceso de una base o de un ácido, que eventualmente está en forma de una solución, y separando el precipitado o tratando la solución de un modo usual.

Es asimismo objeto del presente invento el procedimiento para la preparación de los derivados de quinolina conformes al invento.

Los productos intermedios utilizados de manera preferida para la preparación de los derivados de quinolina con la fórmula general A, conformes al invento, son los siguientes compuestos que tienen las fórmulas generales I hasta VI.

40 *Preparación de los compuestos conformes al invento*

Variante 1 del procedimiento

Esquema 1

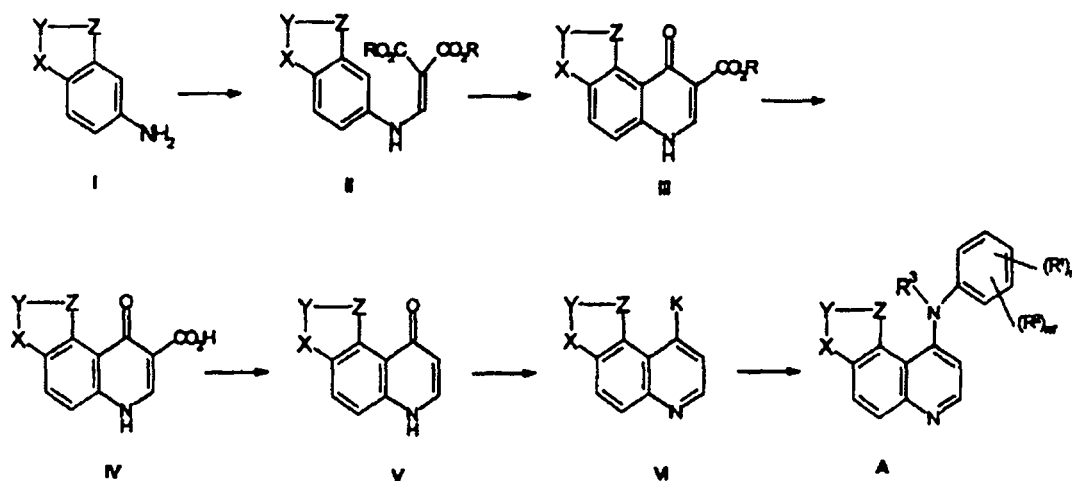
45

50

55

60

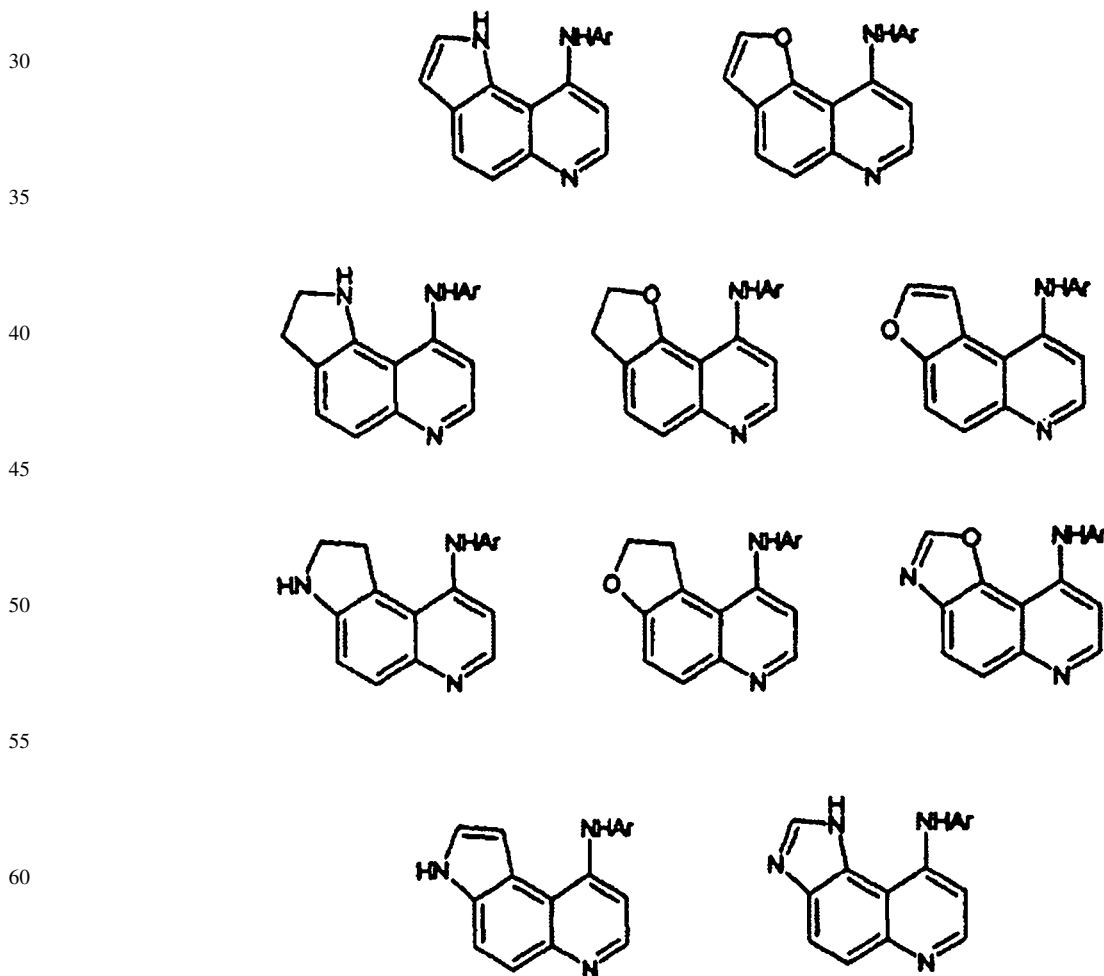
65



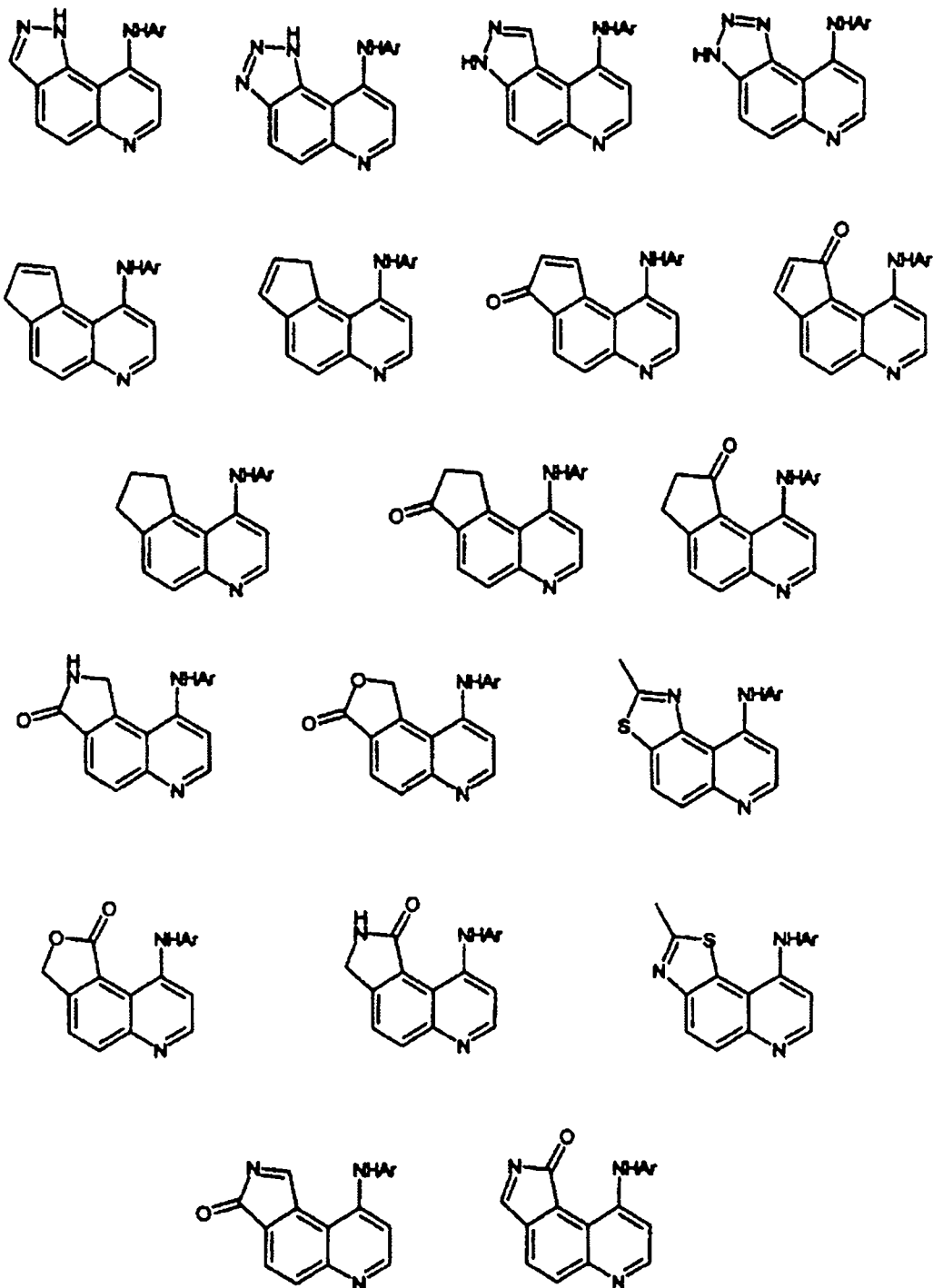
Unos derivados de quinolina con la fórmula general A, conformes al invento, se pueden preparar por ejemplo por la vía mostrada en el Esquema 1, en la que el radical K puede ser por ejemplo un halógeno o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$  con  $n = 1-3$  y el radical R puede ser metilo o etilo, y los radicales X, Y y Z tienen los mismos significados que en la fórmula general A. Los necesarios materiales de partida, o bien son obtenibles comercialmente o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía o por analogía a los procedimientos conocidos en la bibliografía.

Mediante una reacción por adición de un compuesto que tiene la fórmula general I con un malonato de dialquil-coximetileno, p.ej. el malonato de dietiletoximetileno, se forman compuestos que tienen la fórmula general II. Estos compuestos son luego ciclizados, preferiblemente en condiciones térmicas, para dar unos compuestos que tienen la fórmula general III. En los casos de estas ciclizaciones pueden pasar a emplearse también unos ácidos o unos ácidos de Lewis. A continuación, el éster se saponifica, obteniéndose unos compuestos que tienen la fórmula general IV, que luego son preferiblemente descarboxilados en condiciones térmicas, resultando unos compuestos que tienen la fórmula general V. Alternativamente, se puede llevar a cabo también una descarboxilación directa de los ésteres alquílicos que tienen la fórmula general III. Junto a las mencionadas condiciones térmicas pueden pasar a emplearse también otros procedimientos, conocidos a partir de la bibliografía, para la descarboxilación, que parten tanto de compuestos de la fórmula general III así como que parten de compuestos que tienen la fórmula general IV. Unos compuestos que tienen la fórmula general VI se preparan entonces p.ej. por reacción con cloruro de tionilo (para  $\text{K} = \text{Cl}$ ) o anhídridos de ácidos perfluoroalquil-sulfónicos (para  $\text{K} = \text{perfluoroalquil-sulfonilo}$ ). Unos compuestos que tienen la fórmula general A se pueden preparar entonces mediante una reacción por adición de aminas  $((\text{R}^1)_m, (\text{R}^2)_m\text{-ArNR}^3\text{H})$  a partir de compuestos de la fórmula general VI, pudiendo los radicales X, Y y Z ser modificados adicionalmente. Los grupos funcionales eventualmente contenidos en los compuestos intermedios, tales como grupos carbonilo, grupos hidroxilo o grupos amino, se pueden proteger entre tanto, de acuerdo con procedimientos conocidos, con grupos protectores.

A continuación se indican Ejemplos de sistemas anulares conformes al invento, correspondientes a la fórmula general A:

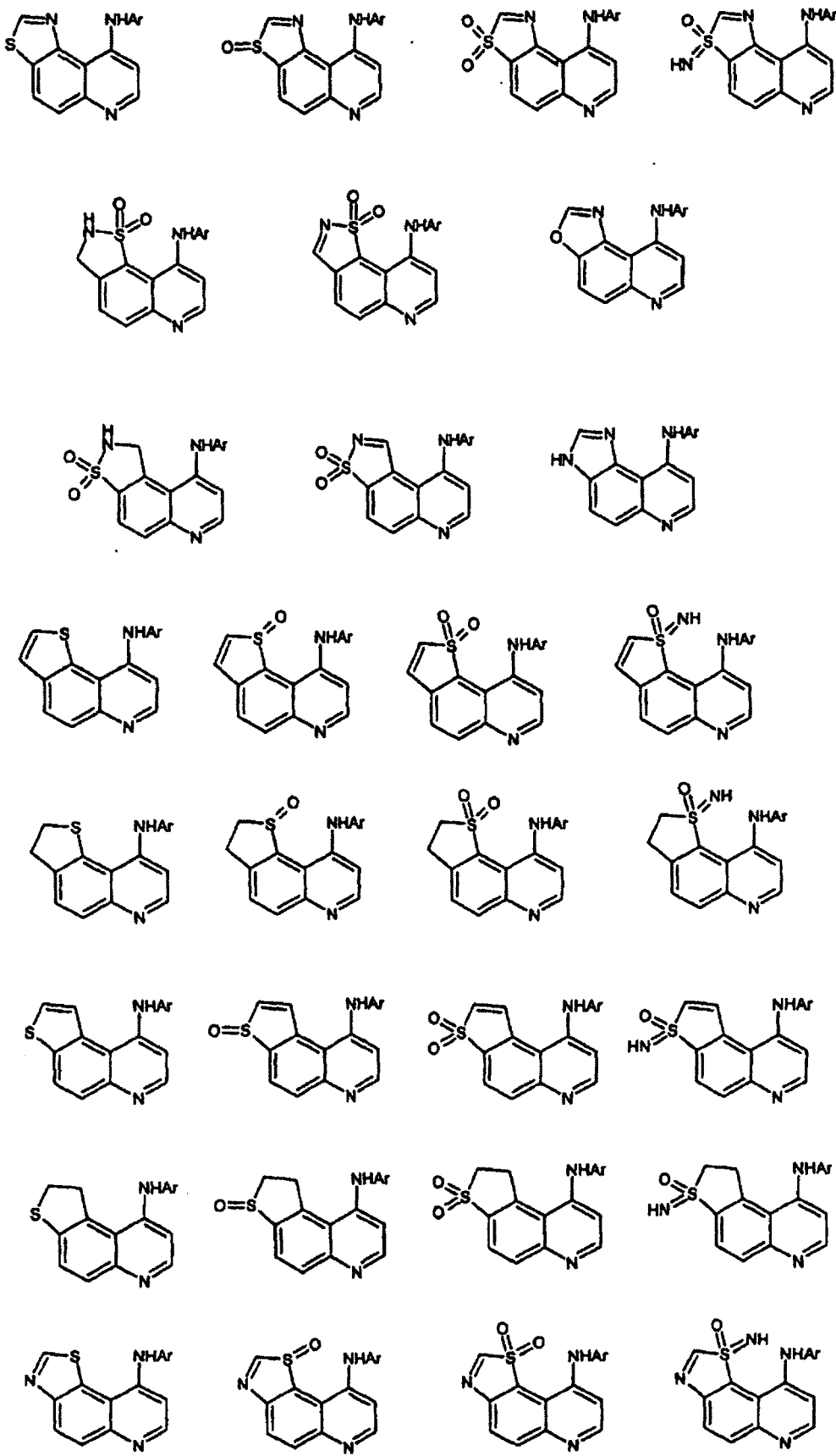


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



ES 2 334 453 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



## ES 2 334 453 T3

De un modo correspondiente a la fórmula general A, en lugar de -N= y -NH- puede presentarse en los Ejemplos antes mencionados también -NR<sup>4</sup>- en el heterociclo de cinco miembros, siendo R<sup>4</sup> por ejemplo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcanolio de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. En el caso de -N= entonces no se presentaría el doble enlace que sale de N.

5 Si X, Y y/o Z en el anillo cinco miembros es o son carbono, entonces éste o éstos puede(n) estar asimismo sustituido(s) una vez o múltiples veces, por ejemplo puede(n) tener un alquilo como radical.

Si X, Y, Z independientemente uno de otros, significan uno o dos tres N, entonces es válida la condición de que

10 1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z no es N-CH-N, CH-N-N o N-N-N, y

2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

15 Es válida preferiblemente la condición de que siempre y cuando que X,Y,Z independientemente unos de otros, significan dos o tres N

1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z no es N-N-CH, N-CH-N, CH-N-N o N-N-N, y

20 2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

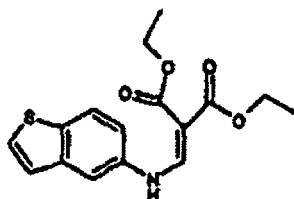
### Ejemplo 1

25 *Preparación de 4-metil-3-(tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenol*

Ejemplo 1a)

*Preparación del éster dietílico de ácido 2-(benzo[b]tiofen-5-ilaminometilen)-malónico*

30



35

40

Una solución de 540 mg de benzo[b]tiofen-5-ilamina en 5 ml de malonato de dietiletoximetileno se agita a 130°C durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtienen 1,88 g de un producto.

45

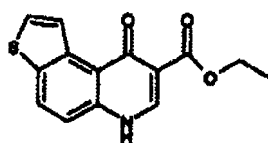
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,30-1,45 (6H); 4,20-4,38 (4H); 7,16 (1H); 7,30 (1H); 7,51 (1H); 7,58 (1H); 7,86 (1H); 8,60 (1H) 11,12 (1H) ppm.

50

Ejemplo 1b)

*Preparación del éster etílico de ácido 9-oxo-6,9-dihidro-tieno[3,2-f]quinolina-8-carboxílico*

55



60

Una solución de 315 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 1a en 2 ml de difenil-éter se agita a 240°C durante 35 minutos. Después del enfriamiento, se reúne con ciclohexano y se sigue agitando a 23°C durante una hora. El producto precipitado se filtra con succión y se recristaliza a partir de una mezcla (95:5) de diclorometano y metanol. Se obtienen 159 mg de un producto.

65

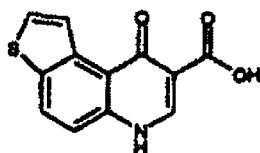
## ES 2 334 453 T3

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 1,30 (3H); 4,23 (2H); 7,61 (1H); 8,02 (1H); 8,34 (1H); 8,56 (1H); 8,94 (1H); 12,50 (1H) ppm.

5 Ejemplo 1c)

*Preparación del ácido 9-oxo-6,9-dihidro-tieno[3,2-f]quinolina-8-carboxílico*

10



15

20

A una solución de 1 g del compuesto descrito dentro del Ejemplo 1b en 15 ml de metanol se le añade una solución de 500 mg de hidróxido de sodio en agua. Se hierve a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, se acidifica con ácido clorhídrico 2 normal. Luego se sigue agitando durante una hora a 23°C. A continuación se filtra con succión. Se obtienen 902 mg de un producto.

25

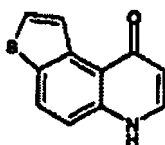
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 7,80 (1H); 8,18 (1H); 8,53 (1H); 8,84 (1H); 8,96 (1H); 13,67 (1H); 15,93 (1H) ppm.

Ejemplo 1d)

30

*Preparación de 6H-tieno[3,2-f]quinolin-9-ona*

35



40

Una solución de 100 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 1c, en 3 ml de difenil-éter, se agita durante 1 hora a 270°C. Después del enfriamiento, se diluye con ciclohexano y se sigue agitando durante 8 horas a 23°C. Se filtra y se obtienen 74 mg de un producto.

45

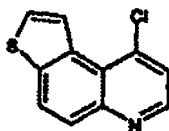
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 6,19 (1H); 7,55 (1H); 7,90-8,03 (2H); 8,26 (1H); 8,94 (1H); 11,99 (1H) ppm.

Ejemplo 1e)

50

*Preparación de 9-cloro-tieno[3,2-f]quinolina*

55



60

Una solución de 150 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 1d, en 1,5 ml de cloruro de tionilo, se reúne con una gota de N,N-dimetil-formamida y luego se agita a 100°C durante una hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. Se disuelve 3 veces en tolueno y se concentra por evaporación en vacío. Luego el producto se agita durante 20 minutos con una solución 2 normal de hidróxido de sodio. Se filtra con succión, el residuo se lava con agua, y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 138 mg de un producto.

65

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 7,85 (1H); 8,00 (1H); 8,12 (1H); 8,46 (1H); 8,76-8,92 (2H) ppm.

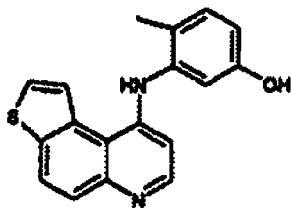
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 1f)

#### Preparación de 4-metil-3-(tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenol

5

10



15

Una solución de 130 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 1e así como de 85 mg de 3-hidroxi-6-metil-anilina en 3 ml de acetonitrilo se calientan a 160°C dentro de un tubo bomba. Se mantiene durante 24 horas a esta temperatura, luego se deja enfriar y la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. Se cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtienen 54 mg de un producto.

20

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 2,08 (3H); 6,47 (1 H); 6,50-6,61 (2H); 7,10 (1 H); 7,85 (1H); 7,96 (1 H); 8,10 (1 H); 8,29 (1 H); 8,40 (1 H); 8,54 (1H); 9,20 (1 H) ppm.

25

### Ejemplo 2

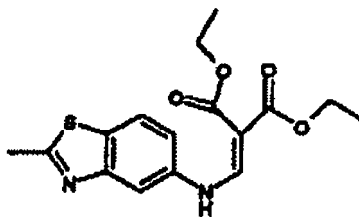
#### Preparación de 4-metil-3-(2-metil-tiazolo-[4,6-f]quinolin-9-ilamino)-fenol

##### Ejemplo 2a)

30

#### Preparación del éster dietílico de ácido 2-[(2-metil-benzotiazol-5-ilamino)-metileno]-malónico

35



40

De una manera análoga a la del Ejemplo 1a, a partir de 1 g de 5-amino-2-metil-benzotiazol en malonato de dietil-etoximetileno se obtienen 1,31 g de un producto.

45

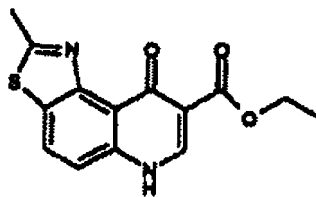
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,30-1,45 (6H); 2,84 (3H); 4,20-4,38 (4H); 7,15 (1H); 7,71 (1H); 7,78 (1H); 8,60 (1H); 11,13 (1H) ppm.

50

##### Ejemplo 2b)

#### Preparación del éster etílico de ácido 2-metil-9-oxo-6,9-dihidro-tiazolo[4,5-f]quinolina-8-carboxílico

55



60

De una manera análoga a la del Ejemplo 1b, a partir de 1,31 g del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 2a en difenil-éter, se obtienen 1,09 g de un producto.

65

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,46 (3H); 3,00 (3H); 4,50 (2H); 8,01 (1H); 8,13 (1H); 9,28 (1H); 13,11 (1H) ppm.

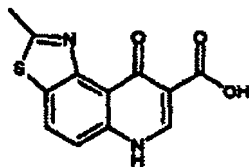
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 2c)

*Preparación de ácido 2-metil-9-oxo-6,9-dihidro-tiazolo[4,5-f]quinolina-8-carboxílico*

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 1c, a partir de 1,05 g del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 2b en difenil-éter se obtienen 788 mg de un producto.

20

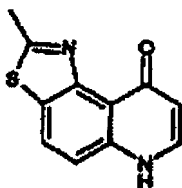
$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 2,92$  (3H); 7,80 (1 H); 8,53 (1 H); 8,91 (1 H); 13,55 (1 H) ppm.

### Ejemplo 2d)

*Preparación de 2-metil-6H-tiazolo[4,5-f]-quinolin-9-ona*

25

30



35

De una manera análoga a la del Ejemplo 1d, a partir de 150 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 2c en difenil-éter, se obtienen 55 mg de un producto.

40

$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 2,92$  (3H); 6,17 (1H); 7,61 (1H); 7,90 (1H); 8,28 (1H); 11,81 (1H) ppm.

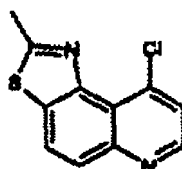
### Ejemplo 2e)

45

*Preparación de 9-cloro-2-metil-tiazolo-[4,5-f]quinolina*

50

55



60

De una manera análoga a la del Ejemplo 1e, a partir de 160 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 2d en cloruro de tionilo, se obtienen 128 mg de un producto.

$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 2,96$  (3H); 7,92 (1H); 8,11 (1H); 8,56 (1H); 8,91 (1H) ppm.

65

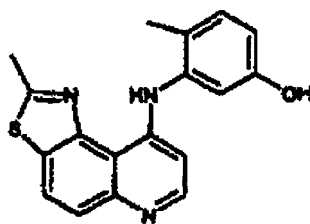
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 2f)

*Preparación de 4-metil-3-(2-metil-tiazolo-[4,5-f]quinolin-9-il-amino)-fenol*

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 1f, a partir de 50 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 2e, así como de 32 mg de 3-hidroxi-6-metil-anilina en acetonitrilo, se obtienen 41 mg de un producto.

20  $^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 2,24$  (3H); 3,00 (3H); 6,60 (3H); 6,92 (1H); 6,99 (1H); 7,19 (1H); 7,88 (1H); 8,32 (1H); 8,51 (1H); 9,40 (1H); 10,95 (1H) ppm.

### Ejemplo 3

25 *Preparación de 4-metil-3-(tieno[2,3-f]-quinolin-9-il-amino)-fenol*

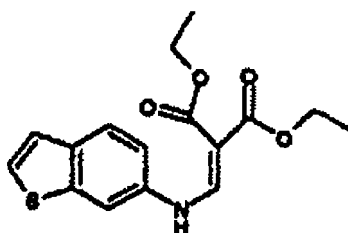
#### Ejemplo 3a)

*Preparación del éster dietílico de ácido 2-(benzo[b]tíofen-6-ilaminometileno)masónico*

30

35

40



De una manera análoga a la del Ejemplo 1a, a partir de 1 g de 5-amino-2-metil-benzotiazol en malonato de dietil-etoximetileno, se obtienen 1,31 g de un producto.

45

$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 1,20$ -1,35 (6H); 4,08-4,30 (4H); 7,43 (2H); 7,70 (1H); 7,89 (1H); 8,10 (1H); 8,50 (1H); 10,86 (1H) ppm.

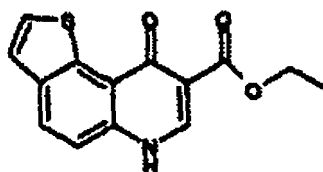
50

#### Ejemplo 3b)

*Preparación del éster etílico de ácido 9-oxo-6,9-dihidro-tieno[2,3-f]quinolina-8-carboxílico*

55

60



De una manera análoga a la del Ejemplo 1b, a partir de 1,31 g del compuesto descrito en el Ejemplo 3a en difenil-éter, se obtienen 1,09 g de un producto.

65

$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 1,33$  (3H); 4,38 (2H); 7,62 (1H); 7,89 (1H); 8,24 (1H); 8,67 (1H); 12,76 (1H) ppm.

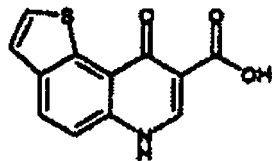
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 3c)

*Preparación de ácido 9-oxo-6,9-dihidro-tieno-[2,3-f]quinolina-8-carboxílico*

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 2c, a partir de 1,05 g del compuesto descrito en el Ejemplo 3b en difenil-éter, se obtienen 788 mg de un producto.

20

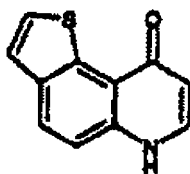
$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 7,72$  (1H); 7,84 (1H); 8,04 (1H); 8,41 (1H); 8,98 (1H); 13,78 (1H) ppm.

### Ejemplo 3d)

*Preparación de 6H-tieno[2,3-f]quinolin-9-ona*

25

30



35

De una manera análoga a la del Ejemplo 1d, a partir de 640 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 3c en difenil-éter, se obtienen 483 mg de un producto.

40

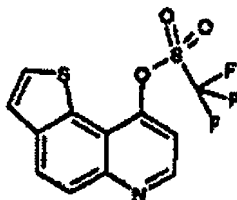
$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 6,30$  (1H); 7,55-7,66 (2H); 7,80 (1H); 8,03 (1H); 8,18 (1H); 12,23 (1H) ppm.

### Ejemplo 3e)

45

*Preparación del éster tieno[2,3-f]quinolin-9-ílico de ácido trifluorometano-sulfónico*

50



55

A una solución de 100 mg de la sustancia descrita en el Ejemplo 3d en 2 ml de piridina se le añaden a 0°C 250  $\mu\text{l}$  del anhídrido de ácido trifluorometano-sulfónico. Se deja llegar a 21°C y se agita posteriormente durante 45 minutos a esta temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se deja en agitación durante 2 horas y luego se filtra con succión. El residuo se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtienen 106 mg de un producto.

65

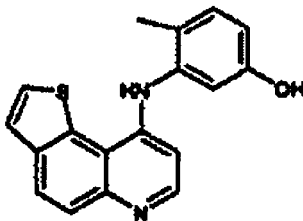
$^1\text{H-RMN}$  (d6-DMSO):  $\delta = 6,68$  (1H); 7,68 (1H); 7,75 (1H); 7,94 (1H); 8,28-8,40 (1H) ppm.

## Ejemplo 3f)

Preparación de 4-metil-3-(tieno[2,3-f]-quinolin-9-ilamino)fenol

5

10



15

Una solución de 100 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 3e y de 75 mg de 3-hidroxi-6-metil-anilina en 5 ml de acetonitrilo se agita a 50°C durante 24 horas. A continuación, el producto de reacción precipitado se filtra con succión y se purifica por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtienen 75 mg de un producto.

20

$^1\text{H-RMN}$  (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 2,06 (3H); 6,60 (1 H); 6,78-6,90 (2H); 7,26 (1 H); 7,91 (1H); 8,08 (1H); 8,21 (1H); 8,52-8,65 (2H); 9,38 (1H) ppm.

25

## Ejemplo 4

Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-4-metil-fenol

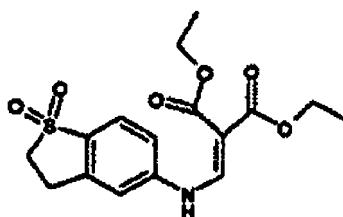
30

## Ejemplo 4a)

Preparación del éster dietílico de ácido 2-[(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1 $\lambda^6$ -benzo[b]tiofen-5-ilamino)-metileno]ma-  
sónico

35

40



45

De una manera análoga a la del Ejemplo 1a, a partir de 340 mg de 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1 $\lambda^6$ -benzo[b]tiofen-5-ilamina en malonato de dietiletoximetileno se obtienen 613 mg de un producto.

50

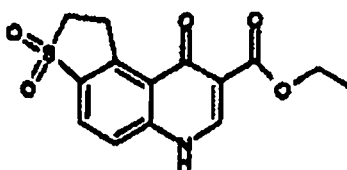
$^1\text{H-RMN}$  (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1,25 (6H); 3,32 (2H); 3,59 (2H); 4,18 (2H); 7,50 (1H); 7,54 (1H); 7,72 (1H); 8,42 (1H); 10,72 (1H) ppm.

## Ejemplo 4b)

55

Preparación del éster etílico de ácido 3,3,9-trioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]quinolina-8-carboxílico

60



65

De una manera análoga a la del Ejemplo 1b, a partir de 100 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4a en difenil-éter, se obtienen 162 mg de un producto.

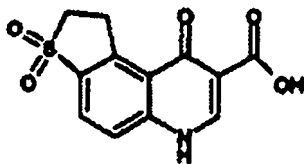
## ES 2 334 453 T3

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 1,28 (3H); 3,62 (2H); 3,96 (2H); 4,22 (2H); 7,72 (1H); 7,96 (1H); 8,56 (1H); 12,60 (1H) ppm.

5 Ejemplo 4c)

*Preparación del ácido 3,3,9-trioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno-[3,2-f]quinolina-8-carboxílico*

10



15

20 De una manera análoga a la del Ejemplo 1c, a partir de 444 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4b, se obtienen 382 mg de un producto.

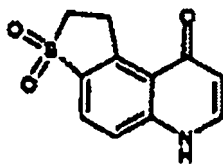
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 3,69 (2H); 4,00 (2H); 7,90 (1H); 8,12 (1H); 8,97 (1H); 13,66 (1H); 14,98 (1H) ppm.

25

Ejemplo 4d)

*Preparación de 3,3-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]quinolin-9-ona*

30



35

40

De una manera análoga a la del Ejemplo 1d, a partir de 380 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4c en difenil-éter, se obtienen 280 mg de un producto.

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 3,59 (2H); 3,95 (2H); 6,11 (1H); 7,63 (1H); 7,85-8,02 (2H); 12,09 (1H) ppm.

45

Ejemplo 4e)

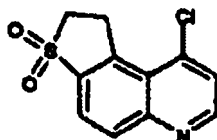
*Preparación del 3,3-dióxido de 9-cloro-1,2-dihidro-tieno[3,2-f]quinolina*

50

De una manera análoga a la del Ejemplo 1e, a partir de 500 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4d en cloruro de tionilo, se obtienen 512 mg de un producto.

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 3,77 (2H); 4,16 (2H); 7,90 (1 H); 8,06 (1 H); 8,21 (1 H); 8,95 (1 H) ppm.

55



60

65

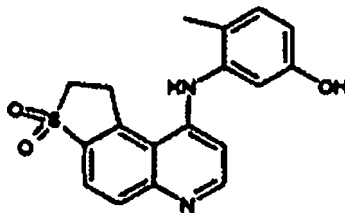
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 4f)

Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-4-metil-fenol

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 1f, a partir de 83 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 80 mg de 3-hidroxi-6-metil-anilina en acetonitrilo, se obtienen 51 mg de un producto.

20

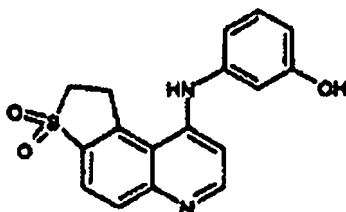
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 2,10 (3H); 3,80 (2H); 4,24 (2H); 6,49 (1H); 6,79 (1H); 6,84 (1H); 7,26 (1H); 8,19 (1H); 8,28 (1H); 8,52 (1H); 9,61 (1H); 9,89 (1H) ppm.

### Ejemplo 5

25

Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-fenol

30



35

40

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 80 mg de 3-amino-fenol en acetonitrilo, se obtienen 73 mg de un producto.

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,76 (2H); 4,22 (2H); 6,82 (1H); 6,90 (2H); 7,02 (1H); 8,18 (1H); 8,28 (1H); 8,58 (1H); 9,80 (1H); 9,98 (1H) ppm.

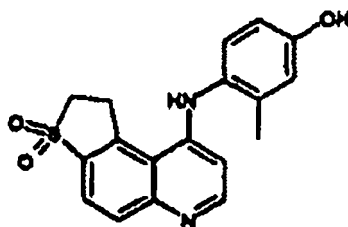
45

### Ejemplo 6

Preparación de 4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-3-metil-fenol

50

55



60

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 90 mg de 4-amino-3-metil-fenol en acetonitrilo, se obtienen 37 mg de un producto.

65

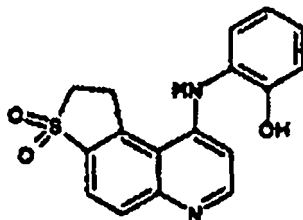
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,78 (2H); 4,26 (2H); 6,34 (1H); 6,80 (1H); 6,88 (1H); 7,12 (1H); 8,15 (1H); 8,28 (1H); 8,48 (1H); 9,43 (1H); 9,84 (1H) ppm.

## Ejemplo 7

Preparación de 2-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-fenol

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 80 mg de 2-amino-fenol en acetonitrilo, se obtienen 59 mg de un producto.

20

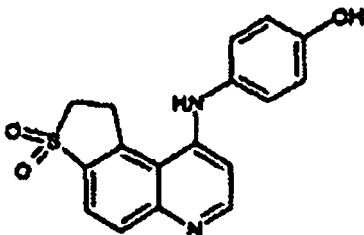
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,80 (2H); 4,22 (2H); 6,52 (1H); 6,99 (1H); 7,12 (1H); 7,28-7,40 (2H); 8,16 (1H); 8,28 (1H); 8,54 (1H); 9,48 (1H); 10,20 (1H) ppm.

25

## Ejemplo 8

Preparación de 4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-fenol

30



35

40

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 80 mg de 4-amino-fenol en acetonitrilo, se obtienen 47 mg de un producto.

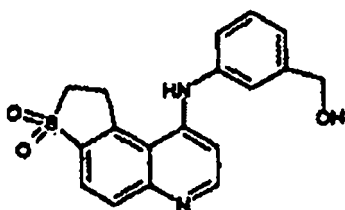
45

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,74 (2H); 4,22 (2H); 6,78 (1H); 6,95 (2H); 7,28 (2H); 8,12 (1H); 8,24 (1H); 8,50 (1H); 9,65 (1H); 9,91 (1H) ppm.

## Ejemplo 9

Preparación de [3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)fenil]-metanol

55



60

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4e así como de 90 mg de alcohol 3-amino-bencílico en acetonitrilo, se obtienen 88 mg de un producto.

65

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,76 (2H); 4,25 (2H); 4,58 (2H); 7,00 (1H); 7,35 (2H); 7,46 (1H); 7,53 (1H); 8,18 (1H); 8,39 (1H); 8,59 (1H); 9,99 (1H) ppm.

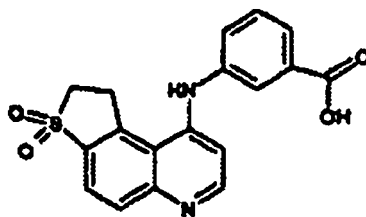
## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 10

Preparación del ácido 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-benzoico

5

10



15

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4e así como de 100 mg de ácido 3-amino-benzoico en acetonitrilo, se obtienen 65 mg de un producto.

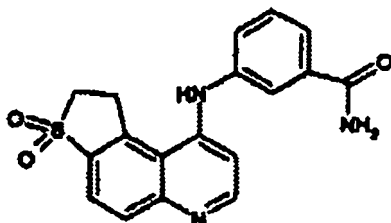
20 <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,73(2H); 4,28 (2H); 7,06 (1H); 7,66-7,83 (2H); 7,95 (1H); 8,06 (1H); 8,20 (1H); 8,30 (1H); 8,61 (1H); 10,00 (1H); 13,28 (1H) ppm.

### Ejemplo 11

25 Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-benzamida

30

35



40

De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4e así como de 100 mg de 3-amino-benzamida en acetonitrilo, se obtienen 54 mg de un producto.

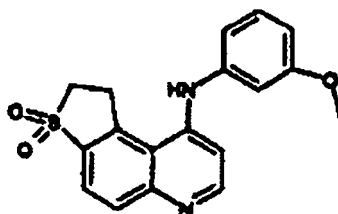
45 <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,78 (2H); 4,28 (2H); 7,03 (1H); 7,52 (1H); 7,67 (2H); 7,90 (1H); 7,99 (1H); 8,12 (1H); 8,21 (1H); 8,29 (1H); 8,60 (1H); 9,98 (1H) ppm.

### Ejemplo 12

50 Preparación de (3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-il)-(3-metoxifenil)amina

55

60



De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 90 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4e así como de 100 mg de 3-metoxi-fenilamina en acetonitrilo, se obtienen 106 mg de un producto.

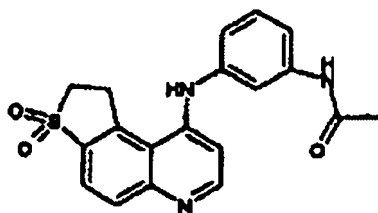
65 <sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,70-3,88 (5H); 4,26 (2H); 6,95-7,16 (4H); 7,50 (1H); 8,19 (1H); 8,28 (1H); 8,58 (1H); 9,90 (1H) ppm.

## ES 2 334 453 T3

### Ejemplo 13

Preparación de N-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-fenil]-acetamida

5



10

15 De una manera análoga a la del Ejemplo 4f, a partir de 150 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4e así como de 180 mg de N-(3-amino-fenil)-acetamida en acetonitrilo, se obtienen 146 mg de un producto.

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 2,08 (3H); 3,74 (2H); 4,23 (2H); 7,02 (1H); 7,16 (1H); 7,40-7,55 (2H); 7,96 (1H); 8,18 (1H); 8,28 (1H); 8,59 (1H); 9,90 (1H); 10,32 (1H) ppm.

20

### Ejemplo 14

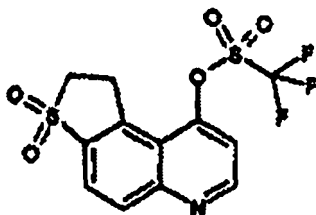
Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-5-metoxi-fenol

25

Ejemplo 14a)

Preparación del éster 3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ílico de ácido trifluoro-metano-sulfónico

30



35

40

De una manera análoga a la del Ejemplo 3e, a partir de 300 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 4d y de 645 μl del anhídrido de ácido trifluorometano-sulfónico en piridina, se obtienen 348 mg de un producto.

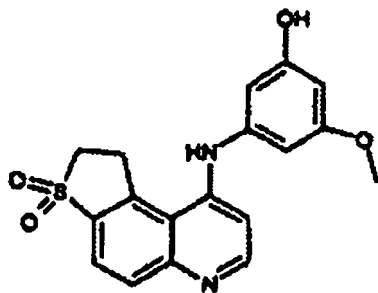
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO): δ = 3,78 (2H); 3,90 (2H); 7,86 (1H); 8,17 (1H); 8,30 (1H); 9,20 (1 H) ppm.

45

Ejemplo 14b)

Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ<sup>6</sup>-tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-5-metoxi-fenol

50



55

60

65 De una manera análoga a la del Ejemplo 3f, a partir de 100 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 14a y de 85 mg de 3-amino-5-metoxi-fenol en acetonitrilo, se obtienen 59 mg de un producto.

## ES 2 334 453 T3

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 3,60-3,75 (5H); 4,07 (2H); 6,06 (1H); 6,28 (2H); 7,35 (1 H); 7,89 (1 H); 8,00 (1 H); 8,27 (1 H); 8,66 (1 H); 9,50 (1 H) ppm.

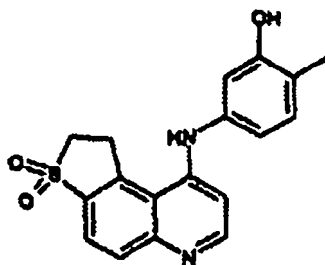
### 5 Ejemplo 15

*Preparación de 5-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-2-metil-fenol*

10

15

20



25 De una manera análoga a la del Ejemplo 14b, a partir de 120 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 14a y de 80 mg de 5-amino-2-metil-fenol en acetonitrilo, se obtienen 58 mg de un producto.

<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 2,10 (3H); 3,67 (2H); 4,10 (2H); 6,62 (1H); 6,74 (1H); 7,06 (1H); 7,17 (1H); 7,87 (1H); 7,98 (1H); 8,18 (1H); 8,59 (1H); 9,40 (1H) ppm.

30

### Ejemplo 16

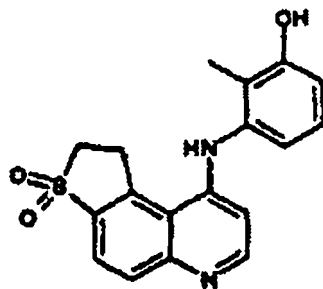
*Preparación de 3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]quinolin-9-ilamino)-2-metil-fenol*

35

40

45

50



55 De una manera análoga a la del Ejemplo 14b, a partir de 120 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 14a y de 80 mg de 3-amino-2-metil-fenol en acetonitrilo, se obtienen 32 mg de un producto.

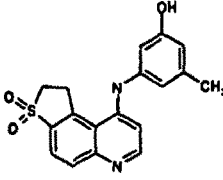
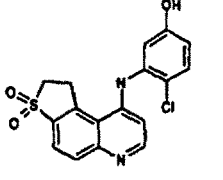
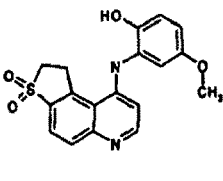
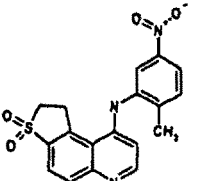
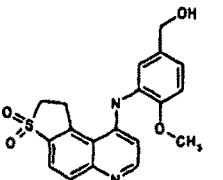
<sup>1</sup>H-RMN (d6-DMSO):  $\delta$  = 2,00 (3H); 3,75 (2H); 4,27 (2H); 6,35 (1H); 6,71 (1H); 7,00 (1H); 7,18 (1H); 8,48 (1H) ppm.

60

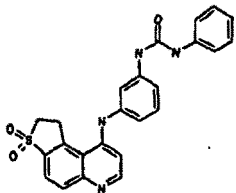
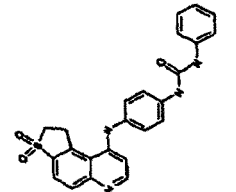
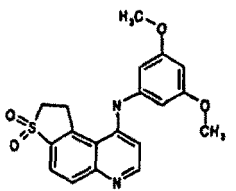
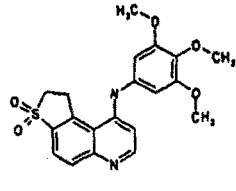
65

## ES 2 334 453 T3

Por analogía al procedimiento descrito dentro del Ejemplo 14b, se preparan a partir del compuesto descrito dentro del Ejemplo 14a y del respectivo derivado de anilina, los compuestos de Ejemplos mostrados en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Estructura	Nombre	$\delta$ 1H-RMN ppm
17		3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-5-metil-fenol	(d6-DMSO, 400 MHz): 2,16 (3H); 3,61 (2H); 4,03 (2H); 6,28 (1H); 6,47 (2H); 7,23 (1H); 7,84 (1H); 7,93 (1H); 8,18 (1H); 8,60 (1H); 9,33 (1H)
18		4-cloro-3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-5-metil-fenol	(d6-DMSO, 1 gota de DCI; 300 MHz): 3,74 (2H); 4,22 (2H); 6,48 (1H); 6,91 (1H); 7,02 (1H); 7,46 (1H); 8,25 (2H); 8,57 (1H)
19		2-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metoxi-fenol	(d6-DMSO, 1 gota de DCI; 300 MHz): 3,67 (3H); 3,71 (2H); 4,23 (2H); 6,52 (1H); 6,86 (1H); 6,97-7,06 (2H); 8,21 (2H); 8,50 (1 H)
20		(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina	(d6-DMSO, 1 gota de DCI; 300 MHz): 2,29 (3H); 3,72 (2H); 4,33 (2H); 6,41 (1H); 7,71 (1H); 8,15-8,37 (4H); 8,52 (1 H)
21		[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3 $\lambda^6$ -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-4-metoxi-fenil]-metanol	(d6-DMSO, 300 MHz): 3,71-3,82 (5H); 4,16 (2H); 4,47 (2H); 6,51 (1 H); 7,21 (1H); 7,35 (2H); 8,01 (1H); 8,22 (1H); 8,50 (1 H); 9,40 (1H)

ES 2 334 453 T3

Ejemplo	Estructura	Nombre	$\delta$ 1H-RMN ppm
22		1-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ <sup>6</sup> -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenil]-3-fenil-urea	(d6-DMSO, 400 MHz): 3,77 (2H); 4,21 (2H); 6,98 (1H); 7,08 (2H); 7,29 (3H); 7,42-7,52 (3H); 7,87 (1H); 8,05 (1H); 8,28 (1H); 8,61 (1H); 8,74 (1H); 8,95 (1H); 9,76 (1H)
23		1-[4-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ <sup>6</sup> -tieno[3,2-f]-quinolin-9-ilamino)-fenil]-3-fenil-urea	(d6-DMSO, 400 MHz): 3,72 (2H); 4,17 (2H); 6,86 (1H); 6,95 (1H); 7,25 (2H); 7,35 (2H); 7,43 (2H); 7,63 (2H); 7,99 (1H); 8,22 (1H); 8,50 (1H); 8,70 (1H); 8,90 (1H); 9,61 (1H)
24		(3,5-dimetoxi-fenil)-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ <sup>6</sup> -tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-amina	(d6-DMSO, 300 MHz): 3,68-3,84 (8H); 4,16 (2H); 6,52 (1H); 6,60 (2H); 7,10 (1H); 8,01 (1H); 8,23 (1H); 8,56 (1H); 9,60 (1H)
25		(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-3λ <sup>6</sup> -tieno[3,2-f]-quinolin-9-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina	(d6-DMSO, 400 MHz): 3,66-3,82 (11H); 4,17 (2H); 6,78 (2H); 7,05 (1H); 8,00 (1H); 8,21 (1H); 8,51 (1H); 9,57 (1H)

Las anilinas que se necesitan para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 22 y 23 se preparan de la siguiente manera:

*1-(3-Amino-fenil)-3-fenil-urea (para el Ejemplo 22)*

3 g de 3-nitro-anilina se disuelven en 50 ml de diclorometano. Se añaden 3,5 ml de isocianato de fenilo y se deja seguir agitando a 23°C durante 22 horas. A continuación el producto de reacción precipitado se separa por filtración. El producto bruto se disuelve en una mezcla de 30 ml de tetrahidrofurano y de 16 ml de etanol, se añaden 150 mg de paladio/carbón (al 10%), se pone bajo hidrógeno y se hidrogena a la presión normal durante 1,5 horas. Luego la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. Se concentra por evaporación en vacío y el producto bruto obtenido se recrystaliza a partir de diisopropil-éter. Se obtienen 2,3 g de un producto.

*1-(4-Amino-fenil)-3-fenil-urea (para el Ejemplo 23)*

La preparación se efectúa de una manera análoga a la del procedimiento arriba mencionado para la 1-(3-amino-fenil)-3-fenil-urea, utilizándose 4-nitro-anilina como material de partida.

## ES 2 334 453 T3

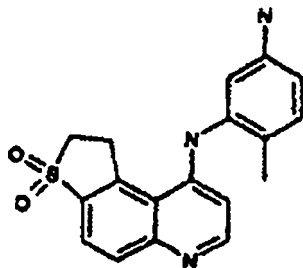
### Ejemplo 26

Preparación de *N*<sup>3</sup>-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-3λ<sup>6</sup>-tieno-[3,2-*f*]quinolin-9-il)-4-metil-fenil-1,3-diamina

5

10

15



20 100 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 20 se disuelven en una mezcla de 5 ml de tetrahidrofurano y de 3 ml de etanol. Se añaden 20 mg de paladio/carbón (al 10%) bajo hidrógeno, y se hidrogena a la presión normal durante 4,5 horas. Luego la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. Se concentra por evaporación en vacío y el producto bruto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna en presencia de gel de sílice. Se obtienen 91 mg de un producto.

25 (d6-DMSO, 1 gota de DCI; 400 MHz):  $\delta$  = 2,18 (3H); 3,70 (2H); 4,27 (2H); 6,31 (1 H); 7,41 (1 H); 7,46 (1 H); 7,54 (1 H); 8,23 (2H); 8,50 (1 H) ppm.

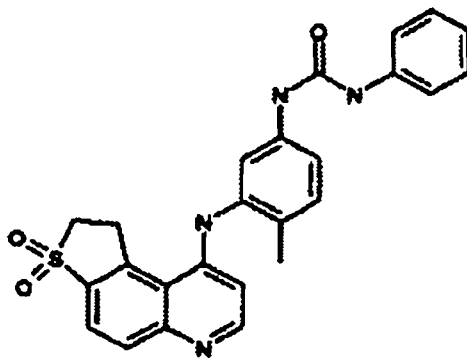
### 30 Ejemplo 27

Preparación de 1-[3-(3,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-3λ<sup>6</sup>-tieno-[3,2-*f*]quinolin-9-ilamino)-4-metil-fenil]-3-fenil-urea

35

40

45



50

55 22 mg del compuesto descrito dentro del Ejemplo 26 se disuelven en 2 ml de diclorometano. Se añaden 12  $\mu$ l de isocianato de fenilo y se deja seguir agitando a 23°C durante 16 horas. Después de esto se diluye con algo de diisopropil-éter. El producto de reacción precipitado se separa por filtración y luego el producto bruto se extrae por agitación con diisopropil-éter. Se obtienen 20 mg de un producto.

(d6-DMSO, 1 gota de DCI; 400 MHz):  $\delta$  = 2,18 (3H); 3,72 (2H); 4,22 (2H); 6,34 (1H); 6,87 (1H); 7,18 (2H); 7,30 (1H); 7,36 (3H); 7,54 (1H); 8,20 (2H); 8,46 (1H) ppm.

60

*Ensayos biológicos de los compuestos*

*Sistema de ensayo para EphB4*

65 Una mezcla de 20 ng/ml de la cinasa de EphB4 recombinante (ProKinase GmbH, Freiburg, Alemania), de 2,67  $\mu$ g/ml de poliGluAlaTyr, de 2  $\mu$ M de ATP, de 25 mM de HEPES (de pH 7,3), de 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, de 1 mM de MnCl<sub>2</sub>, de 2 mM de DTT, de 0,1 mM de NaVO<sub>4</sub>, de 1% (v/v) de glicerol, de 0,02% de NP40, y de inhibidores de proteasa exentos de EDTA (Complete de la entidad Roche, 1 tableta en 50 ml) se incubó durante 10 min a 20°C. Las sustancias

## ES 2 334 453 T3

de ensayo se disuelven en DMSO al 100% y se disponen previamente en 0,017 veces el volumen, antes del comienzo de la reacción. A los 60 minutos después de la adición de 1,7 veces el volumen de una solución de 50 mM de Hepes de pH 7,0, de 0,2% de BSA, de 0,14  $\mu\text{g/ml}$  de PT66-europio, de 3,84  $\mu\text{g/ml}$  de SA-XL665 y de 75 mM de EDTA, la tanda se mide en un aparato de medición Discovery HTRF de la entidad PerkinElmer.

5

Entre otras cosas, los siguientes compuestos inhiben a la cinasa de EphB4 con una  $\text{CI}_{50}$  (concentración inhibidora del 50%) que es menor que 25  $\mu\text{m}$ : Los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 15 conformes al invento de la memoria descriptiva. La  $\text{CI}_{50}$  del compuesto según el Ejemplo 2 es de 270 nM.

10

Esto pone en claro que las sustancias conformes al invento inhiben a las tirosina cinasas de receptores, en particular de receptores de EphB4.

15

20

25

30

35

40

45

50

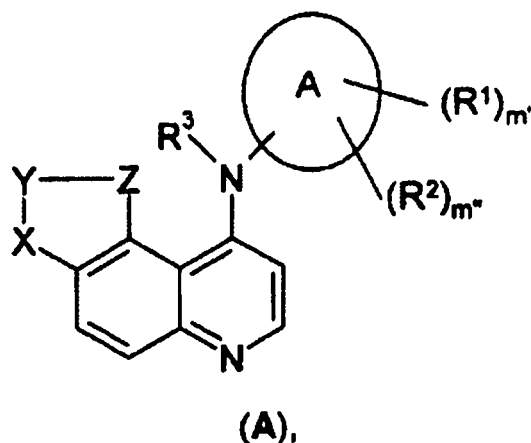
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Derivado de quinolina con la fórmula general A



realizándose que

A se selecciona entre el conjunto que comprende arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, que están presentes una vez o múltiples veces, se seleccionan independientemente unos de otros entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, fenileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-PO<sub>3</sub>(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CSR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>COOR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>C(NH)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CSR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)(NH)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SR<sup>5</sup> y -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup>, realizándose que los radicales alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y/o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con hidroxilo, halógeno, nitrógeno, ciano, fenilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo y/o -OR<sup>5</sup>, pudiendo el entramado de carbonos del cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y del alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> contener una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y/o grupos C=O y/o uno o varios dobles enlaces, y/o formando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> opcionalmente unos con otros un puente a base de 3-10 unidades de metileno, siendo reemplazadas hasta dos unidades de metileno opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>,

X, Y, Z iguales o diferentes, e independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto que comprende -CR<sup>3</sup>=, -CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-, -C(O)-, -N=, -S-, -O-, -NR<sup>3</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)- y -S(O)NH- y entre X, Y y Z se encuentran unos enlaces simples o dobles,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcanofilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> iguales o diferentes, e independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, realizándose que los radicales alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y/o heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> están sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con hidroxilo, halógeno, ciano, nitrógeno, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup> y/o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con halógeno, hidroxilo, ciano, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup> y/o fenilo; y/o formando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> opcionalmente uno con otro un puente a base de 3-10 unidades de metileno, pudiendo hasta dos unidades de metileno estar reemplazadas opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>;

## ES 2 334 453 T3

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> iguales o diferentes e independientemente uno de otro, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilo de C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>, estando los radicales alquilo, arilo y heteroarilo sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, independientemente unos de otros, con halógeno y/o alcoxi, o formando R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> opcionalmente uno con otro un puente a base de 3-10 unidades de metileno, pudiendo hasta dos unidades de metileno estar reemplazadas opcionalmente con O, S y/o -NR<sup>4</sup>;

m', m'' = independientemente uno de otro 0 - 4,

n = 1 - 6

p = 0 - 6, así como

sus N-óxidos, solvatos, hidratos, estereoisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros y sales,

con la condición, de que cuando X, Y, Z, independientemente unos de otros, significan uno, dos o tres N,

1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z N-N-CH no es N-CH-N, CH-N-N o N-N-N, y

2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

2. Derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque cuando X, Y, Z, independientemente unos de otros, significan uno, dos o tres N,

1. el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z no es N-CH-N, CH-N-N o N-N-N, y

2. X no es NH, cuando Y y Z son al mismo tiempo en cada caso CH.

3. Derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, **caracterizado** porque A es fenilo.

4. Derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y se presentan una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>3</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, -S(O)R<sup>5</sup>, -S(O)(NH)R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup> y -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup>,

m', m'' = independientemente uno de otro, son 0 - 3.

5. Derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque X, Y y Z, independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto, que comprende -CR<sup>4</sup>=, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(O)-, -N=, -S-, -O-, -NR<sup>4</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)- y -S(O)NH-, no presentándose N, S u O múltiples veces en el anillo.

6. Derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque X, Y y Z representan -S(O)<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -CH=, -C(CH<sub>3</sub>)= y/o -CH<sub>2</sub>-.

7. Derivado de quinolina de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizado** porque el esqueleto en la agrupación parcial X-Y-Z se selecciona entre el conjunto que comprende -S-CH=CH-, -S-C(alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=N-, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH=CH-S-.

8. Derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R<sup>3</sup> es hidrógeno.

9. Derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque

A es fenilo,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes y están presentes una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO-NH- -NH-C(O)-NH-arilo, -COOR<sup>5</sup>, -CR<sup>5</sup>(OH)-R<sup>6</sup> y -CONH<sub>2</sub>, y

m', m'' independientemente uno de otro son 0 - 3.

## ES 2 334 453 T3

10. Derivado de quinolina de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** porque

$R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y están presentes una vez o múltiples veces, e independientemente unos de otros se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>O-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-, HOCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CONH-, -NH-C(O)-NH-fenilo, -COOH y -CONH<sub>2</sub>.

11. Utilización del derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento.

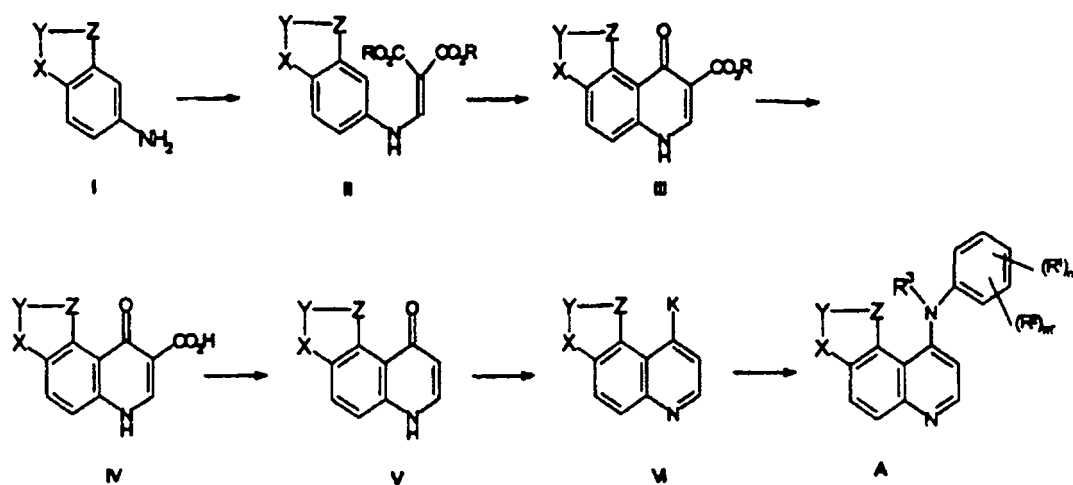
12. Utilización del derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las cuales la angiogénesis, la angiogénesis en el sistema linfático o la vasculogénesis tienen una cierta importancia, de enfermedades de los vasos sanguíneos, de enfermedades que son provocadas por una hiperproliferación de células corporales así como de enfermedades neurodegenerativas crónicas o agudas.

13. Derivados de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, destinados a finalidades de diagnóstico *in vitro* o *in vivo* para la identificación de receptores en tejidos mediante una autorradiografía o una PET.

14. Derivados de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la utilización como agente inhibidor de las cinasas de receptores de Eph.

15. Derivados de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de una formulación farmacéutica destinada a su utilización para la aplicación por las vías enteral, parenteral y oral.

16. Procedimiento para la preparación del derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, con las siguientes etapas de procedimiento según el siguiente esquema:



en las que

K está seleccionado entre el conjunto que comprende halógeno y -OS(O)<sub>2</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub> con n = 1 - 3,

R es metilo o etilo y

X, Y y Z tienen los mismos significados que en la fórmula general A.

- a) hacer reaccionar por adición un compuesto que tiene la fórmula general I con un malonato de dialquilo metileno mediando formación de un compuesto que tiene la fórmula general II,
- b) ciclizar el compuesto que tiene la fórmula general II para dar el compuesto que tiene la fórmula general III,
- c) saponificar el compuesto que tiene la fórmula general III mediando formación de un compuesto que tiene la fórmula general IV,

## ES 2 334 453 T3

- d) descarboxilar el compuesto que tiene la fórmula general IV mediante formación de un compuesto que tiene la fórmula general V,
- 5 e) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general V con cloruro de tionilo o con un anhídrido de ácido perfluoro-sulfónico mediante formación de un compuesto que tiene la fórmula general VI,
- 10 f) hacer reaccionar por adición una amina que tiene la fórmula general  $(R^1)_{m'},(R^2)_{m''}ArNR^3H$ , en la que  $R^1, R^2, R^3, m'$  y  $m''$  tienen los mismos significados que en la fórmula general A, con el compuesto que tiene la fórmula general VI mediante formación del derivado de quinolina que tiene la fórmula general A.

17. Medicamentos que contienen por lo menos un derivado de quinolina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 así como apropiadas sustancias de formulación y de soporte o vehículo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65